



## Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting $\beta_2$ agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Lancet	39,207	Tratamiento	Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al	388(10039):31-44

### Texto en inglés

#### BACKGROUND:

Dupilumab, a fully human anti-interleukin-4 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, inhibits interleukin-4 and interleukin-13 signalling, key drivers of type-2-mediated inflammation. Adults with uncontrolled persistent asthma who are receiving medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist require additional treatment options as add-on therapy. We aimed to assess the efficacy and safety of dupilumab as add-on therapy in patients with uncontrolled persistent asthma on medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist, irrespective of baseline eosinophil count.

#### METHODS:

We did this randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pivotal phase 2b clinical trial at 174 study sites across 16 countries or regions. Adults (aged  $\geq 18$  years) with an asthma diagnosis for 12 months or more based on the Global Initiative for Asthma 2009 Guidelines receiving treatment with medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist were eligible for participation. Patients were randomly assigned (1:1:1:1:1) to receive subcutaneous dupilumab 200 mg or 300 mg every 2 weeks or every 4 weeks, or placebo, over a 24-week period. The primary endpoint was change from baseline at week 12 in forced expiratory volume in 1 s ( $FEV_1$  in L) in patients with baseline blood eosinophil counts of at least 300 eosinophils per  $\mu\text{L}$  assessed in the intention-to-treat population. Safety outcomes were assessed in all patients that received at least one dose or part of a dose of study drug. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number [NCT01854047](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01854047), and with the EU Clinical Trials Register, EudraCT number 2013-000856-16.

#### FINDINGS:

769 patients (158 in the placebo group and 611 in the dupilumab groups) received at least one dose of study drug. In the subgroup with at least 300 eosinophils per  $\mu\text{L}$ , the greatest increases (200 mg every 2 weeks,  $p=0.0008$ ; 300 mg every 2 weeks,  $p=0.0063$ ) in  $\text{FEV}_1$  compared with placebo were observed at week 12 with doses every 2 weeks in the 300 mg group (mean change 0.39 L [SE 0.05]; mean difference 0.21 [95% CI 0.06-0.36;  $p=0.0063$ ]) and in the 200 mg group (mean change 0.43 L [SE 0.05]; mean difference 0.26 [0.11-0.40;  $p=0.0008$ ]) compared with placebo (0.18 L [SE 0.05]). Similar significant increases were observed in the overall population and in the fewer than 300 eosinophils per  $\mu\text{L}$  subgroup (overall population: 200 mg every 2 weeks,  $p<0.0001$ ; 300 mg every 2 weeks,  $p<0.0001$ ; <300 eosinophils per  $\mu\text{L}$ : 200 mg every 2 weeks,  $p=0.0034$ ; 300 mg every 2 weeks,  $p=0.0086$ ), and were maintained to week 24. Likewise, dupilumab every 2 weeks produced the greatest reductions in annualised rates of exacerbation in the overall population (70.7-70.5%), the subgroup with at least 300 eosinophils per  $\mu\text{L}$  (71.2-80.7%), and the subgroup with fewer than 300 eosinophils per  $\mu\text{L}$  (59.9-67.6%). The most common adverse events with dupilumab compared with placebo were upper respiratory tract infections (33.4-41% vs 35%) and injection-site reactions (13.2-26% vs 13%).

#### INTERPRETATION:

Dupilumab increased lung function and reduced severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent asthma irrespective of baseline eosinophil count and had a favourable safety profile, and hence in addition to inhaled corticosteroids plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy could improve the lives of patients with uncontrolled persistent asthma compared with standard therapy alone.

## Eficacia y seguridad del dupilumab en adultos con asma persistente no controlada a pesar del uso de glucocorticosteroides inhalados de media a alta dosis más un agonista $\beta_2$ de acción prolongada: un ensayo aleatorizado doble ciego contro

**INTRODUCCIÓN:** dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-interleuquina-4 totalmente humano que inhibe la señalización de la interleuquina-4 y la interleuquina-13, factores clave de la inflamación Th-2. Los adultos con asma persistente no controlada que reciben glucocorticoides inhalados de dosis media a alta más un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada requieren opciones adicionales de tratamiento como terapia complementaria. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del dupilumab como terapia complementaria en pacientes con asma persistente no controlada a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados de dosis media a alta, más un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, independientemente del recuento basal de eosinófilos.

**MÉTODOS:** se realizó un ensayo clínico de fase 2b, de doble grupo, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, en 174 lugares de 16 países o regiones. Los adultos (mayores de 18 años) tenían un diagnóstico de asma mínimo de 12 meses o más, basados en la GINA 2009. Se eligieron aquellos pacientes que recibían pautas de tratamiento con glucocorticosteroides inhalados de media a alta dosis más un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1: 1: 1: 1) para recibir dupilumab subcutáneo 200 mg o 300 mg cada 2 semanas o cada 4 semanas, o placebo, durante un periodo de 24 semanas. El criterio de valoración principal en la población con intención de tratar fue el cambio desde su línea basal a la semana 12 en el volumen espiratorio forzado en el 1 segundo ( $\text{FEV}_1$  en l) en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre de al menos 300 eosinófilos por  $\mu\text{l}$ . Los resultados de seguridad fueron

evaluados en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis o parte de una dosis del fármaco del estudio. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01854047, y con el Registro de Ensayos Clínicos de la UE, número EudraCT 2013-000856-16.

**RESULTADOS:** 769 pacientes (158 en el grupo placebo y 611 del grupo dupilumab) recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. En el subgrupo con al menos 300 eosinófilos por  $\mu\text{l}$  en comparación con el placebo, los mayores aumentos en el FEV<sub>1</sub> (200 mg cada 2 semanas,  $p = 0,0008$ ; 300 mg cada 2 semanas,  $p = 0,0063$ ) se observaron en la semana 12 con dosis cada 2 semanas en el grupo de 300 mg (cambio medio 0,39 l [SE 0,05], diferencia media 0,21 [IC 95 % 0,06-0,36;  $p = 0,0063$ ]) y en con el grupo de 200 mg (cambio medio 0,43 l [SE 0,05], diferencia de medias 0,26 [0,11-0,40;  $p = 0,0008$ ]) en comparación con placebo (0,18 l [SE 0,05]). Se observaron aumentos significativos similares en la población general y en los subgrupos de pacientes con menos de 300 eosinófilos por  $\mu\text{l}$  (población total: 200 mg cada 2 semanas,  $p < 0,0001$ ; 300 mg cada 2 semanas,  $p < 0,0001$ ;  $< 300$  eosinófilos por  $\mu\text{l}$ : 200 mg cada 2 semanas,  $p = 0,0034$ ; 300 mg cada 2 semanas,  $p = 0,0086$ ), y se mantuvieron hasta la semana 24. Del mismo modo, el dupilumab cada 2 semanas produjo las mayores reducciones en las tasas de exacerbación al año, en el conjunto de la población fue de (70-70,5 %), en el subgrupo con al menos 300 eosinófilos por  $\mu\text{l}$  fue de (71,2-80,7 %) y en el subgrupo con menos de 300 eosinófilos por  $\mu\text{l}$  (59,9-67,6 %). Los efectos adversos más frecuentes con dupilumab en comparación con placebo fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (33-41 % vs. 35 %) y reacciones dérmicas en el sitio de inyección (13-26 % vs. 13 %).

**CONCLUSIÓN:** dupilumab aumentó la función pulmonar y redujo las exacerbaciones graves en pacientes con asma persistente no controlada, independientemente del recuento basal de eosinófilos y el perfil de seguridad fue favorable. Por lo tanto, además de los glucocorticosteroides inhalados más el agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, este nuevo fármaco podría mejorar la vida de los pacientes con asma persistente no controlada en comparación con la terapia estándar sola.