

Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_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 α 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 β_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 β_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 ≥ 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 β_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 μL 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 μL , the greatest increases (200 mg every 2 weeks, $p=0.0008$; 300 mg every 2 weeks, $p=0.0063$) in 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 μL subgroup (overall population: 200 mg every 2 weeks, $p<0.0001$; 300 mg every 2 weeks, $p<0.0001$; <300 eosinophils per μL : 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 μL (71.2-80.7%), and the subgroup with fewer than 300 eosinophils per μL (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 β_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 β_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 β_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 β_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 β_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 (FEV_1 en l) en pacientes con recuentos basales de eosinófilos en sangre de al menos 300 eosinófilos por μl . 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 μl en comparación con el placebo, los mayores aumentos en el FEV₁ (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 μl (población total: 200 mg cada 2 semanas, $p < 0,0001$; 300 mg cada 2 semanas, $p < 0,0001$; < 300 eosinófilos por μl : 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 μl fue de (71,2-80,7 %) y en el subgrupo con menos de 300 eosinófilos por μl (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 β_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.