

Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Colaboración Cochrane	9,27	Tratamiento	Gallagher A, Edwards M, Nair P, Drew S, Vyas A, Sharma R, et al.	10(10):CD012929.

Texto en inglés

Background: Targeting the immunoglobulin E pathway and the interleukin-5 pathway with specific monoclonal antibodies directed against the cytokines or their receptors is effective in patients with severe asthma. However, there are patients who have suboptimal responses to these biologics. Since interleukin-4 and interleukin-13, signaling through the interleukin-4 receptor, have multiple effects on the biology of asthma, therapies targeting interleukin-4 and -13 (both individually and combined) have been developed.

Objectives: To assess the efficacy and safety of anti-interleukin-13 or anti-interleukin-4 agents, compared with placebo, anti-immunoglobulin E agents, or anti-interleukin-5 agents, for the treatment of children, adolescents, or adults with asthma.

Search methods: We identified studies from the Cochrane Airways Trials Register, which is maintained by the Information Specialist for the Group and through searches of the US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. The search was carried out on the 16 October 2020.

Selection criteria: We included parallel-group randomized controlled trials that compared anti-interleukin-13 or -4 agents (or agents that target both interleukin-13 and interleukin-4) with placebo in adolescents and adults (aged 16 years or older) or children (younger than 16 years), with a diagnosis of asthma; participants could receive their usual short- or long-acting medications (e.g. inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta adrenoceptor agonists (LABA), long-acting muscarinic antagonists (LAMA), and/or leukotriene receptor antagonists) provided that they were not part of the randomized treatment.

Data collection and analysis: We used standard methods expected by Cochrane.

Main results: We identified and included 41 RCTs. Of these, 29 studies contributed data to the quantitative analyses, randomly assigning 10,604 people with asthma to receive an anti-interleukin-13 (intervention) or anti-interleukin-4 agent (intervention), or placebo (comparator). No relevant studies were identified where the comparator was an anti-immunoglobulin agent or an anti-interleukin-5 agent. Studies had a duration of between 2 and 52 (median 16) weeks. The mean

age of participants across the included studies ranged from 22 to 55 years. Only five studies permitted enrolment of children and adolescents, accounting for less than 5 % of the total participants contributing data to the present review. The majority of participants had moderate or severe uncontrolled asthma. Concomitant ICS use was permitted or required in the majority (21 of 29) of the included studies. The use of maintenance systemic corticosteroids was not permitted in 19 studies and was permitted or required in five studies (information not reported in five studies). Regarding the most commonly assessed anti-interleukin-13/-4 agents, four studies evaluated dupilumab (300 mg once every week (Q1W), 200 mg once every two weeks (Q2W), 300 mg Q2W, 200 mg once every four weeks (Q4W), 300 mg Q4W, each administered by subcutaneous (SC) injection); eight studies evaluated lebrikizumab (37.5 mg Q4W, 125 mg Q4W, 250 mg Q4W each administered by SC injection); and nine studies (3259 participants) evaluated tralokinumab (75 mg Q1W, 150 mg Q1W, 300 mg Q1W, 150 mg Q2W, 300 mg Q2W, 600 mg Q2W, 300 mg Q4W, each administered by SC injection; 1/5/10 mg/kg administered by intravenous (IV) injection); all anti-interleukin-13 or-4 agents were compared with placebo.

The risk of bias was generally considered to be low or unclear (insufficient detail provided); nine studies were considered to be at high risk for attrition bias and three studies were considered to be at high risk for reporting bias.

The following results relate to the primary outcomes. The rate of exacerbations requiring hospitalization or emergency department (ED) visit was probably lower in participants receiving tralokinumab versus placebo (rate ratio 0.68, 95 % CI 0.47 to 0.98; moderate-certainty evidence; data available for tralokinumab (anti-interleukin-13) only). In participants receiving an anti-interleukin-13/-4 agent, the mean improvement versus placebo in adjusted asthma quality of life questionnaire score was 0.18 units (95 % CI 0.12 to 0.24; high-certainty evidence); however, this finding was deemed not to be a clinically relevant improvement. There was likely little or no difference between groups in the proportion of patients who reported all-cause serious adverse events (anti-interleukin-13/-4 agents versus placebo, OR 0.91, 95 % CI 0.76 to 1.09; moderate-certainty evidence).

In terms of secondary outcomes, there may be little or no difference between groups in the proportion of patients who experienced exacerbations requiring oral corticosteroids (anti-interleukin-13/-4 agents versus placebo, rate ratio 0.98, 95 % CI 0.72 to 1.32; low-certainty evidence). Anti-interleukin-13/-4 agents probably improve asthma control based on asthma control questionnaire score (anti-interleukin-13/-4 agents versus placebo, mean difference -0.19; 95 % CI -0.24 to -0.14); however, the magnitude of this result was deemed not to be a clinically relevant improvement. The proportion of patients experiencing any adverse event was greater in those receiving anti-interleukin-13/-4 agents compared with those receiving placebo (OR 1.16, 95 % CI 1.04 to 1.30; high-certainty evidence); the most commonly reported adverse events in participants treated with anti-interleukin-13/-4 agents were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, headache and injection site reaction. The pooled results for the exploratory outcome, the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids (OCS) or hospitalization or emergency department visit, may be lower in participants receiving anti-interleukin-13/-4 agents versus placebo (rate ratio 0.71, 95 % CI 0.65 to 0.77; low-certainty evidence).

Results were generally consistent across subgroups for different classes of agent (anti-interleukin-13 or anti-interleukin-4), durations of study and severity of disease. Subgroup analysis based on category of T helper 2 (TH2) inflammation suggested greater efficacy in patients with higher levels of inflammatory biomarkers (blood eosinophils, exhaled nitric oxide and serum periostin).

Authors' conclusions: Based on the totality of the evidence, compared with placebo, anti-

interleukin-13/-4 agents are probably associated with a reduction in exacerbations requiring hospitalization or ED visit, at the cost of increased adverse events, in patients with asthma. No clinically relevant improvements in health-related quality of life or asthma control were identified. Therefore, anti-interleukin-13 or anti-interleukin-4 agents may be appropriate for adults with moderate-to-severe uncontrolled asthma who have not responded to other treatments. These conclusions are generally supported by moderate or high-certainty evidence based on studies with an observation period of up to one year.

Agentes inhibidores de la interleucina 13 y la interleucina 4 frente a placebo, agentes inhibidores de la interleucina 5 o antiinmunoglobulina E para personas con asma

Antecedentes. Actuar sobre la vía de la inmunoglobulina E y la de la interleucina 5 con anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra las citocinas o sus receptores es eficaz en pacientes con asma grave. Sin embargo, hay pacientes que tienen respuestas subóptimas a estos productos biológicos. Debido a que la interleucina 4 y la interleucina 13, que actúan a través del receptor de la interleucina 4, tienen varios efectos en la biología del asma, se han desarrollado tratamientos que actúan sobre las mismas (tanto de forma individual como combinada).

Objetivos. Evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes inhibidores de la interleucina 13 o la interleucina 4, en comparación con el placebo, los agentes antiinmunoglobulina E o los inhibidores de la interleucina 5, para el tratamiento de niños, adolescentes o adultos con asma.

Métodos de búsqueda. Se identificaron los estudios a partir del Registro de ensayos del Grupo Cochrane de Vías respiratorias (Cochrane Airways), que mantiene el documentalista del grupo y a través de búsquedas en el US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov y en la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La búsqueda se realizó el 16 de octubre de 2020.

Criterios de selección. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados de grupos paralelos que compararon inhibidores de la interleucina 13 o 4 (o sustancias que actúan tanto sobre la interleucina 13 como sobre la interleucina 4) con placebo, en adolescentes y adultos (de 16 o más años) o niños (menores de 16 años), con diagnóstico de asma; los participantes podían recibir su medicación habitual de acción corta o prolongada (por ejemplo: glucocorticoides inhalados [GCI], agonistas β adrenérgicos de acción prolongada [LABA], antagonistas muscarínicos de acción prolongada [LAMA] o antagonistas de los receptores de leucotrienos) siempre que no formaran parte del tratamiento asignado al azar.

Obtención y análisis de los datos. Se utilizaron los métodos estándar previstos por Cochrane.

Resultados principales. Se identificaron e incluyeron 41 ECA. De ellos, 29 estudios aportaron datos a los análisis cuantitativos, asignando al azar a 10.604 personas con asma a recibir un inhibidor de la interleucina 13 (intervención) o de la interleucina 4 (intervención), o un placebo (comparador). No se identificaron estudios relevantes en los que el comparador fuera un agente antiinmunoglobulina o un inhibidor de la interleucina 5. Los estudios tuvieron una duración de entre 2 y 52 semanas (mediana de 16 semanas). La media de edad de los participantes en los estudios incluidos varió entre 22 y 55 años. Solo cinco estudios permitieron la inclusión de niños y adolescentes, lo que representó menos del 5 % del total de participantes que aportaron datos a la presente revisión. La mayoría de los participantes tenían asma moderada o grave no controlada. El uso concomitante de GCI se permitió o se exigió en la mayoría (21 de 29) de los estudios incluidos.

El uso de glucocorticoides sistémicos de mantenimiento no se permitió en 19 estudios y se permitió o exigió en cinco estudios (información no proporcionada en cinco estudios). En cuanto a los inhibidores de la interleucina 13/4 más comúnmente evaluados, cuatro estudios evaluaron dupilumab (300 mg una vez por semana, 200 mg una vez cada dos semanas, 300 mg una vez cada dos semanas, 200 mg una vez cada cuatro semanas, 300 mg una vez cada cuatro semanas, cada uno administrado por inyección subcutánea [s.c.]); ocho estudios evaluaron lebrikizumab (37,5 mg una vez cada cuatro semanas, 125 mg una vez cada cuatro semanas, 250 mg una vez cada cuatro semanas, cada uno administrado por inyección s.c.); y nueve estudios (3.259 participantes) evaluaron tralokinumab (75 mg una vez por semana, 150 mg una vez por semana, 300 mg una vez por semana, 150 mg una vez cada dos semanas, 300 mg una vez cada dos semanas, 600 mg una vez cada dos semanas, 300 mg una vez cada cuatro semanas, cada uno administrado por inyección s.c.; 1/5/10 mg/kg administrados por inyección intravenosa [i.v.]); todos los inhibidores de la interleucina 13 o 4 se compararon con placebo.

En general, el riesgo de sesgo se consideró bajo o incierto (no se proporcionaron datos suficientes); nueve estudios se consideraron con alto riesgo de sesgo de abandono y tres estudios se consideraron con alto riesgo de sesgo de notificación.

Los siguientes resultados se refieren a los desenlaces principales. La tasa de exacerbaciones que requirieron hospitalización o visita al Servicio de Urgencias (SU) fue probablemente menor en los participantes que recibieron tralokinumab vs. placebo (razón de tasas 0,68; IC del 95 %: 0,47 a 0,98; evidencia de certeza moderada; datos disponibles para tralokinumab [inhibidor de la interleucina 13] solamente). En los participantes que recibieron un inhibidor de la interleucina 13/4, la mejoría media comparada con el placebo en la puntuación ajustada del cuestionario de calidad de vida para el asma fue 0,18 unidades (IC del 95 %: 0,12 a 0,24; evidencia de certeza alta); sin embargo, se consideró que este hallazgo no era una mejoría clínicamente relevante. Se observó poca o ninguna diferencia entre los grupos en la proporción de pacientes que notificaron acontecimientos adversos graves por todas las causas (inhibidores de la interleucina 13/4 vs. placebo, OR 0,91; IC del 95 %: 0,76 a 1,09; evidencia de certeza moderada).

En cuanto a los resultados secundarios, podría haber poca o ninguna diferencia entre los grupos en la proporción de pacientes que presentaron exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (inhibidores de la interleucina 13/4 vs. placebo, razón de tasas 0,98; IC del 95 %: 0,72 a 1,32; evidencia de certeza baja). Es probable que los inhibidores de la interleucina 13/4 mejorasen el control del asma según la puntuación del cuestionario de control del asma (inhibidores de la interleucina 13/4 vs. placebo, diferencia de medias -0,19; IC del 95 %: -0,24 a -0,14); sin embargo, se consideró que la magnitud de este resultado no suponía una mejoría clínicamente relevante. La proporción de pacientes que presentó algún acontecimiento adverso fue mayor entre los que recibieron inhibidores de la interleucina 13/4 en comparación con los que recibieron placebo (OR 1,16; IC del 95 %: 1,04 a 1,30; evidencia de certeza alta); los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia entre los participantes tratados con inhibidores de la interleucina 13/4 fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores, la nasofaringitis, la cefalea y la reacción en el sitio de inyección. Entre los resultados agrupados para el desenlace exploratorio, la tasa de exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (GCO) u hospitalización o visita al SU podrían ser menores en los participantes que recibieron inhibidores de la interleucina 13/4 vs. placebo (cociente de tasas 0,71; IC del 95 %: 0,65 a 0,77; evidencia de certeza baja).

Los resultados generalmente fueron consistentes en los subgrupos para las diferentes clases de inhibidores (de la interleucina 13 o de la interleucina 4), la duración del estudio y la gravedad de la enfermedad. El análisis de subgrupos basado en la categoría de la inflamación mediada por *T-helper 2* (TH2) indicó una mayor eficacia en los pacientes con mayores niveles de biomarcadores inflamatorios (eosinófilos en sangre, óxido nítrico exhalado y periostina en suero).

Conclusiones de los autores. Considerando toda la evidencia obtenida, en comparación con el placebo, los inhibidores de la interleucina 13/4 se asocian probablemente con una reducción de las exacerbaciones que requieren hospitalización o visita a SU, a costa de un aumento de los acontecimientos adversos, en los pacientes con asma. No se identificaron mejorías clínicamente relevantes en la calidad de vida relacionada con la salud o el control del asma. Por lo tanto, los inhibidores de la interleucina 13 o de la interleucina 4 podrían ser apropiados para los adultos con asma no controlada de moderada a grave que no han respondido a otros tratamientos. Estas conclusiones se apoyan generalmente en una evidencia de certeza moderada o alta basada en estudios con un periodo de observación de hasta un año.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Algunos pacientes sufren asma persistentemente incontrolada a pesar de recibir altas dosis de glucocorticoides y broncodilatadores inhalados. Algunos de ellos pueden beneficiarse del uso de agentes biológicos, como los fármacos antiinmunoglobulina E (anti-IgE) (omalizumab) o los antiinterleucina (anti-IL) 5 (mepolizumab) o 4 (dupilumab), dependiendo de factores relacionados con la edad, el nivel sérico de IgE o la existencia de un fenotipo eosinofílico. Por tanto, la respuesta a estos productos puede ser muy variada y depender de características diversas de los pacientes, que pueden influir en que estos respondan a algunos de ellos y no a otros. Resulta interesante investigar diferentes agentes biológicos con diferentes vías de acción para poder disponer de tratamientos de este tipo para el mayor espectro posible de pacientes.

Los autores del estudio que nos ocupa se plantearon evaluar la utilidad de los fármacos inhibidores de la IL-4 y/o de la IL-13. Ambos actúan a través del receptor de la IL-4. Para ello, realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo inicial era evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes inhibidores de la IL-13 y/o la IL-4, en comparación con el placebo, con los agentes anti-IgE o con los inhibidores de la IL-5, para el tratamiento de niños, adolescentes o adultos con asma. Sin embargo, solo encontraron suficiente número de estudios de calidad para evaluar la utilidad de dos inhibidores de la IL-13 (lebrikizumab y tralokinumab) y de un inhibidor de la IL-4 (dupilumab) frente a placebo en adultos. Todos estos fármacos han sido aprobados para su uso en la dermatitis atópica, pero aún se está investigando sobre su eficacia y seguridad en pacientes con asma.

Los autores realizaron una selección exhaustiva de artículos, una revisión rigurosa, descartando estudios de calidad insuficiente, y un análisis especializado, revisando numerosas combinaciones de fármacos, dosis, pautas posológicas y variables de resultado, encontrando significación estadística únicamente en la reducción de las exacerbaciones que requirieron hospitalización o visita al departamento de Urgencias con la administración de tralokinumab 300 mg SC/2 semanas frente a placebo y en la calidad de vida relacionada con la salud con el uso de dupilumab 200 o 300 mg SC/2 semanas frente a placebo. Los autores dudan, además, de la utilidad clínica de estos hallazgos.

Por todo ello, parece necesario seguir investigando en esta clase de agentes, identificando particularmente el tipo de pacientes que pueden beneficiarse más de cada uno de ellos, especialmente en aquellos en los que el asma se asocia con la dermatitis atópica, proceso patológico para el que han sido diseñados y aprobados.