

Dupilumab reduces oral corticosteroid use in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: an analysis of the phase 3, open-label extension TRAVERSE Trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Chest.	11,393	Tratamiento	Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, Maspero JF, Daizadeh N, Mao X, Ortiz B, et al.	Jul;162(1):46-55.

Texto en inglés

Background: many patients with severe asthma require chronic corticosteroid treatment to maintain asthma control.

Research question: are the reduction in oral corticosteroid (OCS) use and the clinical efficacy observed with dupilumab treatment maintained long-term in patients with severe OCS-dependent asthma?

Study design and methods: the LIBERTY ASTHMA TRAVERSE study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02134028) was a multinational, multicenter, single-arm, open-label extension study in patients ≥ 12 years of age with asthma who participated in previous dupilumab studies. Treatment consisted of dupilumab 300 mg every 2 weeks for up to 96 weeks. In this analysis, we present the data from patients who initially enrolled in the LIBERTY ASTHMA VENTURE study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02528214), a 24-week placebo-controlled study of dupilumab in patients with OCS-dependent severe asthma, and continued in the TRAVERSE study. The subgroups analyzed were: those who received dupilumab in both (dupilumab/dupilumab group) and those who received placebo in the VENTURE study and dupilumab in the TRAVERSE study (placebo/dupilumab group). Outcomes included OCS use, exacerbation rates, and measures of lung function and asthma control.

Results: ninety patients treated with dupilumab/dupilumab and 97 patients treated with placebo/dupilumab in the VENTURE study were enrolled and treated in the TRAVERSE study, with a mean OCS dosage of 11.0 mg/d (dupilumab) and 11.6 mg/d (placebo) at VENTURE study baseline. At TRAVERSE week 0, the mean daily OCS dosage was 3.1 mg/d and 6.4 mg/d (percentage decrease from the VENTURE study baseline, 68.8% and 41.3%) for the dupilumab/dupilumab group and placebo/dupilumab group, respectively, and decreased to 2.2 mg/d and 4.9 mg/d

(78.3% and 53.4%) at week 48 and to 1.2 mg/d and 3.0 mg/d (89.3% and 74.4%) at week 96, respectively. Exacerbation rates were low during the TRAVERSE study. Further improvements from the VENTURE to TRAVERSE studies also were seen in FEV₁ and 5-item Asthma Control Questionnaire scores. Safety findings were consistent with the known dupilumab safety profile.

Interpretation: in the open-label TRAVERSE study, dupilumab demonstrated the ability to sustain the OCS dosage reduction from the parent OCS-sparing study, while maintaining a low exacerbation rate and improved lung function.

El dupilumab reduce el uso de corticosteroides orales en pacientes con asma grave corticodependiente: análisis de fase 3. Ensayo abierto de extensión TRAVERSE

Antecedentes: muchos pacientes con asma grave requieren tratamiento crónico con corticosteroides para mantener el control del asma.

Pregunta de investigación: ¿la reducción en el uso de corticosteroides orales (CO) y la eficacia clínica observada con el tratamiento con dupilumab se mantienen a largo plazo en pacientes con asma grave dependiente de CO?

Diseño y métodos del estudio: el estudio LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02134028) fue un estudio de extensión multinacional, multicéntrico, de un solo brazo, abierto, en pacientes ≥ 12 años de edad con asma, que participaron en estudios previos de dupilumab. El tratamiento consistió en administrar dupilumab en dosis de 300 mg cada 2 semanas hasta 96 semanas. En este análisis se presentan los datos de los pacientes que se inscribieron inicialmente en el estudio LIBERTY ASTHMA VENTURE (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02528214), un estudio controlado con placebo de 24 semanas de dupilumab en pacientes con asma grave dependiente de CO, y continuó en el estudio TRAVERSE. Los subgrupos analizados fueron: los que recibieron dupilumab en ambos (grupo dupilumab/dupilumab) y los que recibieron placebo en el estudio VENTURE y dupilumab en el estudio TRAVERSE (grupo placebo/dupilumab). Los resultados incluyeron el uso de CO, las tasas de exacerbaciones y las medidas de la función pulmonar y el control del asma.

Resultados: 90 pacientes tratados con dupilumab/dupilumab y 97 pacientes tratados con placebo/dupilumab en el estudio VENTURE participaron y siguieron en el estudio TRAVERSE, con una dosis media de CO de 11,0 mg/d (dupilumab) y 11,6 mg/d (placebo) al inicio del estudio VENTURE. En la semana 0 de TRAVERSE, la dosis media diaria de CO fue de 3,1 mg/d y 6,4 mg/d (disminución porcentual desde el valor inicial del estudio VENTURE, 68,8 y 41,3%) para el grupo de dupilumab/dupilumab y el grupo de placebo/dupilumab, respectivamente, y disminuyó a 2,2 mg/d y 4,9 mg/d (78,3 y 53,4%) en la semana 48 y a 1,2 mg/d y 3,0 mg/d (89,3 y 74,4%) en la semana 96, respectivamente. Las tasas de exacerbaciones fueron bajas durante el estudio

TRaverse. También se observaron mejoras adicionales de los estudios VENTURE a TRaverse en FEV₁ y en las puntuaciones del Cuestionario de Control del Asma (ACQ) de 5 ítems. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de dupilumab.

Interpretación: en el estudio abierto TRaverse, el dupilumab demostró la capacidad de mantener la reducción de la dosis de CO del estudio principal de disminución de CO (VENTURE), al mismo tiempo que mantuvo una baja tasa de exacerbaciones y mejoró la función pulmonar.

Comentario del autor (Astrid Crespo Lessmann)

A pesar de los efectos beneficiosos de los biológicos, se estima que hasta un 30% de los pacientes con asma grave requiere CO para mantener su asma controlada. Es por ello por lo que existe una necesidad de terapias para el asma con un efecto duradero en cuanto a la reducción de CO y que mejore el control de la enfermedad.

En el estudio previo VENTURE, los pacientes tratados con dupilumab pudieron reducir la dosis de CO en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Lo más relevante de este estudio de extensión TRaverse (de 96 semanas) es que:

- La reducción de CO se mantuvo en los pacientes que ingresaron en el TRaverse.
- La dosis de media de CO se mantuvo baja durante el TRaverse.
- La mayoría de los pacientes que alcanzaron una reducción del 50% de CO en el VENTURE la mantuvieron durante el TRaverse.
- La mayoría de los pacientes que discontinuaron los CO en el VENTURE se mantuvieron libres de los mismos durante el TRaverse.
- Además de estos datos, la tasa de exacerbaciones continuó disminuyendo durante este estudio de extensión y se observaron mejoras sustanciales en la función pulmonar y el control del asma.

¿Qué aporta este estudio?

- El estudio fase III VENTURE (24 semanas) demostró que los pacientes que recibieron dupilumab fueron capaces de reducir la dosis de CO mejorando los síntomas clínicos comparado con placebo
- Sin embargo, la habilidad de dupilumab para mantener esta reducción conservando una tasa baja de exacerbaciones y una mejora de la función pulmonar fuera de un ensayo de reducción de CO no se conocía.
- En el estudio TRaverse, el dupilumab mantuvo esta reducción de dosis de CO observada en el pivotal, manteniendo una baja tasa de exacerbaciones y una buena mejora de la función pulmonar hasta las 96 semanas de

seguimiento.

- El perfil de seguridad de dupilumab durante el estudio TRAVERSE fue consistente con lo visto durante el estudio VENTURE.