

| Año | Revista | FI | Tema | Autores | Volumen/Páginas |
|------|---------------|---------|--------------------------|--|------------------------|
| 2021 | N Engl J Med. | 176,082 | Asma grave no controlada | Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. | Dec 9;385(24):2230-40. |

Texto en inglés

Background: children with moderate-to-severe asthma continue to have disease complications despite the receipt of standard-of-care therapy. The monoclonal antibody dupilumab has been approved for the treatment of adults and adolescents with asthma as well as with other type 2 inflammatory diseases.

Methods: in this 52-week phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we assigned 408 children between the ages of 6 and 11 years who had uncontrolled moderate-to-severe asthma to receive a subcutaneous injection of dupilumab (at a dose of 100 mg for those weighing ≤ 30 kg and 200 mg for those weighing > 30 kg) or matched placebo every 2 weeks. All the children continued to receive a stable dose of standard background therapy. The primary end point was the annualized rate of severe asthma exacerbations. Secondary end points included the change from baseline in the percentage of predicted prebronchodilator forced expiratory volume in 1 second (ppFEV₁) at week 12 and in the score on the Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Administered (ACQ-7-IA) at week 24. End points were evaluated in the two primary efficacy populations who had either a type 2 inflammatory asthma phenotype (≥ 150 blood eosinophils per cubic millimeter or a fraction of exhaled nitric oxide of ≥ 20 ppb at baseline) or a blood eosinophil count of at least 300 cells per cubic millimeter at baseline.

Results: in patients with the type 2 inflammatory phenotype, the annualized rate of severe asthma exacerbations was 0.31 (95% confidence interval [CI], 0.22 to 0.42) with dupilumab and 0.75 (95% CI, 0.54 to 1.03) with placebo (relative risk reduction in the dupilumab group, 59.3%; 95% CI, 39.5 to 72.6; $P < 0.001$). The mean (\pm SE) change from baseline in the ppFEV₁ was 10.5 ± 1.0 percentage points with dupilumab and 5.3 ± 1.4 percentage points with placebo (mean difference, 5.2 percentage points; 95% CI, 2.1 to 8.3; $P < 0.001$). Dupilumab also resulted in significantly better asthma

control than placebo ($P < 0.001$). Similar results were observed in the patients with an eosinophil count of at least 300 cells per cubic millimeter at baseline. The incidence of serious adverse events was similar in the two groups.

Conclusions: among children with uncontrolled moderate-to-severe asthma, those who received add-on dupilumab had fewer asthma exacerbations and better lung function and asthma control than those who received placebo. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; Liberty Asthma VOYAGE ClinicalTrials.gov number, NCT02948959.).

Dupilumab en niños con asma no controlada de moderada a grave

Antecedentes: los niños con asma de moderada a grave siguen presentando complicaciones de la enfermedad a pesar de recibir el tratamiento estándar. El anticuerpo monoclonal dupilumab ha sido aprobado para el tratamiento de adultos y adolescentes con asma, así como con otras enfermedades inflamatorias de tipo 2.

Métodos: en este ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 52 semanas de duración, asignamos a 408 niños de entre 6 y 11 años de edad que padecían asma de moderada a grave no controlada a recibir una inyección subcutánea de dupilumab (a una dosis de 100 mg para los que pesaban ≤ 30 kg y de 200 mg para los que pesaban > 30 kg) o placebo equivalente cada 2 semanas. Todos los niños siguieron recibiendo una dosis estable de su tratamiento de base estándar. La variable principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma. Las variables secundarias incluyeron el cambio desde el inicio en el porcentaje sobre el teórico del volumen espiratorio forzado en el primer segundo prebroncodilatador (ppFEV₁) en la semana 12 y en la puntuación en el Cuestionario de Control del Asma 7 Administrado por Entrevistador (ACQ-7-IA) en la semana 24. Los criterios de valoración se evaluaron en los dos criterios primarios de valoración. Las variables de resultado se evaluaron en dos subpoblaciones; los que tenían un fenotipo de asma inflamatoria de tipo 2 (≥ 150 eosinófilos por milímetro cúbico en sangre o una fracción de óxido nítrico exhalado de ≥ 20 ppb al inicio del estudio) o un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células por milímetro cúbico al inicio del estudio.

Resultados: en los pacientes con el fenotipo inflamatorio de tipo 2, la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma fue de 0,31 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,22 a 0,42) con dupilumab y de 0,75 (IC 95%: 0,54 a 1,03) con placebo (reducción del riesgo relativo en el grupo de dupilumab del 59,3%; IC 95%: 39,5 a 72,6; $P < 0,001$). El cambio medio (\pm DE) desde el inicio en la ppFEV₁ fue de $10,5 \pm 1,0$ puntos porcentuales con dupilumab y de $5,3 \pm 1,4$ puntos porcentuales con placebo (diferencia media, 5,2 puntos porcentuales; IC 95%: 2,1 a 8,3; $P < 0,001$). El dupilumab también produjo un control del asma significativamente mejor que el placebo ($P < 0,001$). Se observaron resultados similares en los pacientes con un

recuento de eosinófilos de al menos 300 células por milímetro cúbico al inicio del estudio. La incidencia de acontecimientos adversos graves fue similar en los dos grupos.

Conclusiones: entre los niños con asma de moderada a grave no controlada, los que recibieron dupilumab adicional tuvieron menos exacerbaciones de asma y mejor función pulmonar y control del asma que los que recibieron placebo. (Financiado por Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals; número de ClinicalTrials.gov de Liberty Asthma VOYAGE, NCT02948959).

Comentario del autor (Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

El asma grave afecta al 5-10% de los niños asmáticos y tiene importantes repercusiones clínicas y socioeconómicas. En la infancia, el fenotipo predominante es el Th2, para el que existen algunos tratamientos biológicos disponibles, especialmente por encima de los 12 años. En este ensayo clínico se evalúa la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes de 6 a 11 años con asma moderada-grave mal controlada que hubieran tenido al menos una exacerbación en el año previo a la visita inicial. El ensayo está bien diseñado, con bajo riesgo de sesgos salvo porque el diseño y análisis de resultados fue realizado íntegramente por el laboratorio que comercializa el fármaco. El riesgo relativo en la población global de estudio fue de 0,46 (IC 95: 0,31 a 0,67) a favor de dupilumab frente a placebo, con diferencias también en el número de pacientes sin ninguna exacerbación durante el periodo de estudio (77,1% en el grupo de dupilumab frente a 59,6% en el grupo placebo) y mayor tiempo hasta primera exacerbación. Estos resultados fueron aun mejores en pacientes con cifras elevadas de eosinófilos en sangre o de óxido nítrico exhalado. También se observó mejoría en variables secundarias como el cuestionario de síntomas o la función pulmonar, aunque la relevancia clínica de las diferencias es dudosa. No hubo diferencias importantes en cuanto a efectos adversos. En un paciente hubo que suspender el dupilumab por eosinofilia acompañada de cefalea, mareo y visión borrosa. Siete (2,7%) pacientes tratados con dupilumab tuvieron infecciones parasitarias leves que se resolvieron con tratamiento médico y por las que no fue necesario interrumpir el fármaco.