

Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Lancet Respir Med.	102,642	Asma grave no controlada	Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al.	Jan;10(1):11-25.

Texto en inglés

Background: clinical trials have shown treatment benefits of dupilumab in patients with uncontrolled asthma for up to 1 year. This study aimed to evaluate the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma, as data for extended treatment with dupilumab beyond 1 year are not available.

Methods: TRAVERSE was an open-label extension study in 362 hospitals and clinical centres across 27 countries that assessed the safety and efficacy of dupilumab 300 mg every 2 weeks up to 96 weeks in adults and adolescents (aged 12-84 years) with moderate-to-severe or oral-corticosteroid-dependent severe asthma who had completed a previous dupilumab asthma study (phase 2A EXPEDITION, phase 2B DRI [P2b], phase 3 QUEST, or VENTURE). The primary endpoint was the number and percentage of patients with any treatment-emergent adverse events. Secondary endpoints included annualised exacerbation rate (AER) over the treatment period and change from parent study baseline in pre-bronchodilator FEV1, the five-item asthma control questionnaire (ACQ-5), the asthma quality of life questionnaire (AQLQ), type 2 biomarkers (blood eosinophils and serum total IgE), and anti-drug antibodies (ADAs). Statistical analyses were descriptive. We report safety in all enrolled patients, and efficacy in patients with non-oral-corticosteroid-dependent asthma and in subgroups, including patients with a type 2 inflammatory phenotype who received 148 weeks of treatment. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02134028.

Findings: between Aug 5, 2014, and Oct 11, 2019, of 2302 patients assessed for eligibility, 2282 adults and adolescents were enrolled (median age 50 years, 62.1% female and 37.9% male). Safety during TRAVERSE was consistent with the known dupilumab safety profile. The proportion of patients reporting treatment-emergent adverse events throughout the study duration was similar to that observed in the parent studies and ranged from 76.3% to 94.7%. The most frequently reported

treatment-emergent adverse events were nasopharyngitis (17.5-25.9%), injection-site erythema (2.2-23.4%), and bronchitis (9.3-19.0%). Serious asthma exacerbations (0.5-3.6%) and pneumonia (0.7-2.7%) were the most frequently reported serious adverse events. There were four treatment-emergent adverse events leading to death. Efficacy during TRAVERSE was also consistent with the results of parent studies. In patients who were non-oral-corticosteroid-dependent, AER remained low (0.277-0.327) across parent study and treatment groups, pre-bronchodilator FEV1 improvements were sustained to the end of treatment at week 96 (mean changes from parent study baseline ranged from 0.22 L [SD 0.44] to 0.33 L [0.44] across parent study and treatment groups), and improvements in ACQ-5 and AQLQ scores were sustained to the last timepoint assessed at week 48. Rapid improvements were observed in pre-bronchodilator FEV1 and sustained improvements were seen in all outcome measures for patients given dupilumab who previously received placebo in parent studies; further improvements in AER, asthma control, and health-related quality of life were observed in patients who continued receiving dupilumab. Blood eosinophils and serum total IgE decreased progressively. ADA status had no effect on safety or efficacy. In the subgroup of patients with a type 2 inflammatory phenotype followed-up for 148 weeks, AER decreased progressively, and initial lung function improvements were sustained over 148 weeks.

Interpretation: data show that safety and efficacy of dupilumab in adult and adolescent patients with moderate-to-severe asthma are sustained when treatment is extended up to 148 weeks. These findings therefore support the long-term use of dupilumab in this patient population.

Funding: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals.

Seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave (TRAVERSE): un estudio de extensión abierto

Antecedentes: los ensayos clínicos han demostrado los beneficios del tratamiento con dupilumab en pacientes con asma no controlada durante un máximo de 1 año. El objetivo de este estudio era evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave, ya que no se dispone de datos sobre el tratamiento con dupilumab prolongado durante más de 1 año.

Métodos: TRAVERSE fue un estudio de extensión abierto en 362 hospitales y centros clínicos de 27 países que evaluó la seguridad y eficacia del dupilumab a 300 mg cada 2 semanas hasta 96 semanas en adultos y adolescentes (de 12 a 84 años) con asma moderada- grave o asma grave dependiente de corticosteroides orales que habían completado un estudio previo de asma con dupilumab (fase 2A EXPEDITION, fase 2B DRI [P2b], fase 3 QUEST o VENTURE). La variable principal fue el número y porcentaje de pacientes con cualquier acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento.

Las variables secundarias incluyeron la tasa anualizada de exacerbaciones (TAE) durante el periodo de tratamiento y el cambio desde el valor basal del estudio inicial previo en el FEV₁ prebroncodilatador, el cuestionario de control del asma de cinco ítems (ACQ-5), el cuestionario de calidad de vida en asma (AQLQ), los biomarcadores de tipo 2 (eosinófilos en sangre e IgE total en suero) y los anticuerpos antifármaco (ADA). Los análisis estadísticos fueron descriptivos. Se informa de la seguridad en todos los pacientes incluidos y de la eficacia en pacientes con asma no dependiente de corticosteroides orales y en subgrupos, incluidos los pacientes con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 que recibieron 148 semanas de tratamiento. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02134028.

Hallazgos: entre el 5 de agosto de 2014 y el 11 de octubre de 2019, de 2302 pacientes evaluados para ser incluidos, se inscribieron 2282 adultos y adolescentes (mediana de edad de 50 años, 62,1% mujeres y 37,9% hombres). La seguridad durante TRAVERSE fue coherente con el perfil de seguridad conocido del dupilumab. La proporción de pacientes que notificaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento a lo largo de la duración del estudio fue similar a la observada en los estudios iniciales y osciló entre el 76,3% y el 94,7%. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento notificados con más frecuencia fueron nasofaringitis (17,5 a 25,9%), eritema en el lugar de inyección (2,2-23,4%) y bronquitis (9,3-19,0%). Las exacerbaciones graves del asma (0,5-3,6%) y la neumonía (0,7-2,7%) fueron los acontecimientos adversos graves notificados con más frecuencia. Se produjeron cuatro acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que causaron la muerte. La eficacia durante TRAVERSE también fue coherente con los resultados de los estudios previos. En los pacientes no dependientes de corticosteroides orales, la TAE se mantuvo baja (0,277-0,327) en todos los grupos del estudio principal y de tratamiento, las mejoras del FEV₁ prebroncodilatador se mantuvieron hasta el final del tratamiento en la semana 96 (los cambios medios con respecto al valor basal del estudio principal oscilaron entre 0,22 L [DE 0,44] y 0,33 L [0,44] en todos los grupos del estudio principal y de tratamiento), y las mejoras en las puntuaciones del ACQ-5 y del AQLQ se mantuvieron hasta el último punto temporal evaluado en la semana 48. Se observaron mejorías rápidas en el FEV₁ prebroncodilatador y mejorías mantenidas en todas las medidas de resultado en los pacientes a los que se administró dupilumab y que previamente habían recibido placebo en los estudios de referencia; se observaron mejoras adicionales en la TAE, el control del asma y la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes que siguieron recibiendo dupilumab. Los eosinófilos en sangre y la IgE total en suero disminuyeron progresivamente. El estado de ADA no afectó a la seguridad ni a la eficacia. En el subgrupo de pacientes con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 con un seguimiento de 148 semanas, la TAE disminuyó progresivamente y las mejorías iniciales de la función pulmonar se mantuvieron durante las 148 semanas.

Interpretación: los datos muestran que la seguridad y la eficacia de dupilumab en pacientes adultos y adolescentes con asma de moderada a grave se mantienen

cuando el tratamiento se prolonga hasta 148 semanas. Por lo tanto, estos resultados apoyan el uso a largo plazo de dupilumab en esta población de pacientes.

Financiación: Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals.

Comentario del autor (Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

En la GEMA 5.2 se recomienda valorar añadir al tratamiento fármacos biológicos como dupilumab en determinados pacientes con asma grave no controlada. Hasta este estudio, no había información sobre seguridad a largo plazo de este fármaco. Se trata de un estudio abierto, sin comparación con placebo, con las limitaciones que ello conlleva. Los pacientes proceden de los diversos ensayos iniciales con el fármaco, por lo que no tienen todos exactamente el mismo perfil. En el estudio abierto, solo se incluyeron pacientes que hubieran finalizado los estudios iniciales, con unas pérdidas del 21,2% de los pacientes aleatorizados en dichos ensayos, sin que se expliquen los motivos de estas. El 95,6% de los 2182 pacientes incluidos en la fase abierta fueron analizados en la semana 48 y el 54,3% fue evaluado en la semana 96 (un 33,4% del total de pacientes aleatorizados en los ensayos iniciales). Todos los pacientes recibieron 300 µg cada 2 semanas, independientemente de las dosis empleadas en los estudios iniciales. Se observaron efectos adversos similares a los ya conocidos en cuanto a tipo, frecuencia y gravedad, incluida la hipereosinofilia transitoria al inicio del tratamiento, sin que esta se asociara a síntomas ni interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. Cinco pacientes fueron diagnosticados de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis sin que quede clara la posible asociación causal. La eficacia del fármaco en cuanto a control del asma y exacerbaciones graves se mantuvo estable aparentemente durante todo el estudio. Se incluyeron un total de 89 adolescentes y sus resultados no se exponen por separado, por lo que la extrapolación de las conclusiones a esta población debe realizarse con cautela.