proGEMA 5.4

Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients with Moderate-to-Severe Asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2023	J Allergy Clin Immunol Pract.	9,4	Tratamiento	Pavord ID, Deniz Y, Corren J, Casale TB, FitzGerald JM, Izuhara K, et al.	Apr;11(4):1213-1220.e2.

Texto en inglés

Background: FeNO may have a role as both a prognostic and predictive biomarker in combination with eosinophils for assessing responsiveness to some biological therapies.

Objective: we evaluated the value of baseline FeNO, adjusted for baseline blood eosinophil levels and other clinical characteristics, as an independent predictor of treatment response to dupilumab in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma.

Methods: we performed a post hoc analysis of LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854), a phase 3, double-blind study in patients aged 12 years and older with uncontrolled moderate-to-severe asthma, who received dupilumab 200 or 300 mg, or placebo every 2 weeks up to 52 weeks. We assessed the annualized event rate of severe exacerbations and least-squares mean change from baseline in prebronchodilator FEV_1 at weeks 12 and 52 in relationship to baseline FeNO, adjusted for eosinophils and other clinical characteristics.

Results: the annualized event rate increased with increasing baseline FeNO in placebo and decreased in dupilumab groups. The relative risk of severe exacerbations was 22.7%, 58.3%, and 69.3% lower for dupilumab versus placebo for the FeNO less than 25, 25 to less than 50, and 50 and greater parts per billion subgroups. The magnitude of FEV_1 improvement increased with higher baseline FeNO for dupilumab and was consistent across the continuum of FeNO levels in placebo. Both findings were independent of blood eosinophil levels. Significant differences were observed between FeNO subgroups.

Conclusions: increased baseline FeNO was associated with greater clinical effects in dupilumab versus placebo independently of eosinophil levels and other clinical characteristics.

La FeNO basal predice de forma independiente la respuesta al dupilumab en pacientes con asma moderada a grave

Antecedentes: el FeNO combinado con los eosinófilos puede tener un papel como biomarcador tanto pronóstico como predictivo, para evaluar la capacidad de respuesta a algunas terapias biológicas.

Objetivo: se evaluó el valor del FeNO basal (ajustado por los niveles basales de eosinófilos en sangre y otras características clínicas), como predictor independiente de la respuesta al tratamiento con dupilumab en pacientes con asma no controlada de moderada a grave.

Métodos: se realizó un análisis *post-hoc* de LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854) (un estudio doble ciego de fase 3 en pacientes mayores de 12 años con asma no controlada de moderada a grave, que recibieron dupilumab 200 o 300 mg, o placebo cada 2 semanas hasta 52 semanas). Se evaluó la tasa anualizada de exacerbaciones graves y el cambio medio en el VEMS prebroncodilatador desde el valor basal en las semanas 12 y 52 en relación con el FeNO basal, ajustado por eosinófilos y otras características clínicas.

Resultados: la tasa anualizada de eventos aumentó con el incremento del FeNO basal en los grupos placebo y disminuyó en los grupos dupilumab. El riesgo relativo de exacerbaciones graves fue un 22,7%, un 58,3% y un 69,3% inferior para dupilumab frente a placebo en los subgrupos de FeNO inferior a 25, de 25-50 y de > 50 ppb. La magnitud de la mejoría del VEMS aumentó con el aumento del FeNO basal en el caso de dupilumab y fue constante en toda la gama de niveles de FeNO en el placebo. Ambos resultados fueron independientes de los niveles de eosinófilos en sangre. Se observaron diferencias significativas entre los subgrupos de FeNO.

Conclusiones: el aumento de FeNO basal se asoció con mayores beneficios clínicos en dupilumab frente a placebo, independientemente de los niveles de eosinófilos y otras características clínicas.

Comentario del autor (Manuel J. Rial Prado)

En este trabajo se realiza un análisis *post-hoc* del estudio pivotal de dupilumab LIBERTY ASTHMA QUEST (un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que 1902 pacientes recibieron dupilumab subcutáneo 200 o 300 mg o placebo, cada 2 semanas durante un máximo de 52 semanas). Este análisis *post-hoc* de QUEST pretendía evaluar el valor adicional

del FeNO basal, ajustado por los niveles basales de eosinófilos en sangre y otras características clínicas, como predictor independiente de la respuesta al tratamiento con dupilumab en pacientes con asma moderada a grave no controlada. Estos análisis permiten una evaluación en profundidad de los resultados clínicos en función de los niveles basales de FeNO. El estudio QUEST es especialmente adecuado para ello, ya que incluyó a una población amplia y numerosa de pacientes con asma moderada y grave sin puntos de corte determinados para los biomarcadores basales.

Se incluyó a un total de 1878 pacientes, de los cuales 627 recibieron placebo y 1251 recibieron dupilumab. Los resultados de este análisis *post-hoc* incluyeron, por un lado, la tasa estimada anualizada de exacerbaciones graves durante el periodo de 52 semanas de tratamiento y, por otro lado, el cambio medio (*least square*) en el VEMS basal pre-BD en las semanas 12 y 52, en función de la FeNO basal como variable continua. Ambas variables de eficacia también se analizaron en subgrupos estratificados según la FeNO basal (< 25, 25 a < 50, y 50 ppb) y los niveles de eosinófilos en sangre (< 150, 150 a < 300 y 300 células/ml).

Como resultados interesantes, este estudio encontró:

- El aumento de los niveles basales de FeNO predijo un aumento de la tasa anualizada estimada de exacerbaciones graves en los pacientes que recibieron placebo, pero, en cambio, predijo una disminución de la tasa anualizada de exacerbaciones graves en los pacientes que recibieron dupilumab.
- En los pacientes que recibieron placebo, el cambio medio del *least square* con respecto al valor basal del VEMS pre-BD en las semanas 12 y 52 fue constante en toda la gama de niveles basales de FeNO. Sin embargo, en los pacientes que recibieron dupilumab, la magnitud de la mejoría del VEMS aumentó con el incremento de los niveles basales de FeNO en las semanas 12 y 52.
- Cuando se estratificó por subgrupos de FeNO (< 25, 25 a < 50, o 50 ppb), la magnitud de la disminución de la tasa de exacerbaciones graves frente a placebo fue significativamente mayor en los pacientes de los subgrupos de FeNO más elevados en comparación con los pacientes con FeNO < 25 ppb. El riesgo de exacerbaciones graves fue un 22,3, 58,3 y 69,2% inferior con dupilumab frente a placebo en los subgrupos de FeNO inferior a 25, de 25-50 y de ≥ 50 ppb, observándose diferencias significativas frente a placebo en todos los niveles de FeNO.
- En los pacientes con recuentos de eosinófilos inferiores a 150 células/ml, se observaron mejoras en las tasas de exacerbación con dupilumab frente a placebo en los subgrupos de mayor FeNO, aunque ningún subgrupo de FeNO alcanzó significación estadística. Se observaron mejoras significativas frente a placebo en los pacientes con un recuento de eosinófilos de 150-300 células/ml y niveles de FeNO < 25 ppb y de 25-50 ppb, pero no en

los pacientes con un recuento de eosinófilos de 150-300 células/ml y FeNO ≥ 50 ppb, probablemente debido a la baja tasa de exacerbaciones en el grupo placebo y al pequeño tamaño de la muestra. Las mejoras fueron significativas en todos los subgrupos de FeNO en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ml, con las mayores reducciones en las tasas anualizadas de exacerbaciones graves en el subgrupo con FeNO ≥ 50 (80,5% dupilumab frente a placebo). Las mejoras más notorias en el VEMS en las semanas 12 y 52 se observaron en pacientes con recuentos de eosinófilos de ≥ 300 y FeNO ≥ 50 ppb.

Se observaron mayores respuestas a dupilumab en los pacientes con niveles más elevados de FeNO, eosinófilos o ambos, con una reducción del 81% en las tasas anualizadas de exacerbaciones graves y un aumento de 0,43 L en el VEMS en la semana 52 (en el subgrupo con niveles elevados tanto de FeNO como de eosinófilos). La prevalencia de niveles basales de FeNO ≥ 50 fue menor en el subgrupo de pacientes con niveles basales de eosinófilos inferiores a 150 células/ml en comparación con el subgrupo de pacientes con niveles basales de eosinófilos ≥ 300, lo que sugiere que los pacientes con niveles elevados de FeNO pueden tener más probabilidades de presentar también recuentos elevados de eosinófilos.