

# Eficacia y seguridad a largo plazo de Dupilumab en pacientes con asma moderada a grave (TRAVERSE): un estudio de extensión abierto



Michael E Wechsler, Linda B Ford, Jorge F Maspero, Ian D Pavord, Alberto Papi, Arnaud Bourdin, Henrik Watz, Mario Castro, Natalia M Nenasheva, Yuji Tohda, David Langton, Guido Cardona, Christian Domingo, Hae Sim Park, Kenneth R Chapman, Xuezhou Mao, Yi Zhang, Asif H Khan, Yamo Deniz, Paul J Rowe, Upender Kapoor, Faisal A Khokhar, Leda P Mannent, Marcella Ruddy, Elizabeth Laws, Nikhil Amin, Megan Hardin

## Resumen

**Antecedentes** Varios ensayos han demostrado beneficios de dupilumab en pacientes con asma no controlada durante un período de hasta 1 año. Este estudio ha sido diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave, ya que no existen datos disponibles sobre el tratamiento prolongado con dupilumab durante más de 1 año.

**Métodos** TRAVERSE fue un estudio de extensión abierto en 362 hospitales y centros de atención médica en 27 países, donde se evaluó la seguridad y la eficacia de dupilumab 300 mg administrado cada 2 semanas durante un período de 96 semanas en adultos y adolescentes (de 12 a 84 años de edad) con asma moderada a grave o con asma grave dependiente de corticosteroides orales (CEO) que habían completado un estudio previo de dupilumab para el asma (EXPEDITION fase 2A, DRI [P2b] fase 2B, QUEST fase 3, o VENTURE). El criterio de valoración primario fue el porcentaje y número de pacientes que presentaron algún evento adverso relacionado con el tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa anualizada de exacerbaciones (AER, por sus siglas en inglés) durante el período del tratamiento y el cambio con respecto a los valores iniciales del estudio original en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador, el Cuestionario de Control del Asma de cinco preguntas (ACQ-5), el Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con asma (AQLQ), los biomarcadores de tipo 2 (eosinófilos en sangre y la IgE sérica total) y los anticuerpos antifármacos (AAF). Los análisis estadísticos fueron descriptivos. Se indica la seguridad en todos los pacientes que se inscribieron, y la eficacia en los pacientes con asma no dependientes de CEO y en subgrupos, incluidos pacientes con fenotipo inflamatorio de tipo 2 que recibieron tratamiento durante 148 semanas. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02134028.

**Hallazgos** Entre el 5 de agosto de 2014 y el 11 de octubre de 2019, se evaluó la elegibilidad de 2302 pacientes, de los cuales se incluyeron 2282 adultos y adolescentes (mediana de edad 50 años, 62,1 % mujeres y 37,9 % hombres). La seguridad durante el estudio TRAVERSE fue compatible con el perfil de seguridad conocido de dupilumab. La proporción de pacientes que presentaron eventos adversos durante el tratamiento a lo largo del estudio fue similar a la de los estudios originales, y oscila entre el 76,3 % y el 94,7 %. Los eventos adversos más frecuentes notificados durante el tratamiento fueron nasofaringitis (17,5 %–25,9%), eritema en el lugar de la inyección (2,2 %–23,4%) y bronquitis (9,3 %–19,0%). Los eventos adversos graves más frecuentes notificados fueron exacerbaciones graves del asma (0,5 %–3,6 %) y neumonía (0,7 %–2,7 %). Se produjeron cuatro eventos adversos durante el tratamiento que ocasionaron la muerte. La eficacia durante el estudio TRAVERSE también fue compatible con los resultados de los estudios originales. En los pacientes no dependientes de CEO, la tasa anualizada de exacerbaciones (AER, por sus siglas en inglés) permaneció baja (0,277–0,327) durante todo el estudio original y en los grupos terapéuticos, las mejoras en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador se mantuvieron hasta el final del tratamiento en la semana 96 (el cambio medio con respecto a los valores iniciales del estudio original oscila entre 0,22 L [DE 0,44] y 0,33 L [0,44] tanto en el estudio original como en los grupos terapéuticos), y las mejoras en las puntuaciones de ACQ-5 y AQLQ se mantuvieron hasta el último punto temporal evaluado en la semana 48. Se observaron rápidas mejoras en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador, y mejoras sostenidas en todas las mediciones de los resultados para los pacientes tratados con dupilumab que habían recibido previamente placebo en los estudios originales. Además, se observaron mejoras adicionales en la AER, el control del asma y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes que siguieron recibiendo dupilumab. Se produjo una reducción progresiva de eosinófilos en sangre y de la IgE sérica total. La presencia o ausencia de anticuerpos antifármacos (AAF) no afectó la seguridad o la eficacia. En el subgrupo de pacientes con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 tratados durante 148 semanas, la AER se redujo paulatinamente, y las mejoras iniciales en la función pulmonar se mantuvieron durante ese período.

**Interpretación** Los datos muestran que la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave se mantienen cuando el tratamiento se extiende hasta 148 semanas. Estos hallazgos avalan el uso a largo plazo de dupilumab en esta población de pacientes.

**Financiación** Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals.

**Copyright** © 2021 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El asma es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por dificultades respiratorias, exacerbaciones y obstrucción del flujo aéreo, que se presentan de manera episódica. El

asma no controlada a largo plazo con inflamación asociada aumenta el riesgo de sufrir exacerbaciones y produce un deterioro de la función pulmonar.<sup>1-4</sup> Alrededor del 80 %

*Lancet Respir Med* 2021

Publicado en línea el 28 de septiembre de 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00322-2)

Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, National Jewish Health, Denver, CO, EE. UU (M E Wechsler MD); Asthma and Allergy Center, Bellevue, NE, EE. UU (L B Ford MD); Alergia y Medicina Respiratoria, Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina (J F Maspero MD); Respiratory Medicine, NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, Reino Unido (I D Pavord FMedSci); Unidad de Medicina Respiratoria, Universidad de Ferrara, Ferrara, Italia (A Papi MD); Departamento de Enfermedades Respiratorias, Université de Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, Francia (A Bourdin MD); PhyMedExp, INSERM, CNRS, CHU Montpellier, Montpellier, Francia (A Bourdin); Pulmonary Research Institute at LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Centre North, German Centre for Lung Research, Großhansdorf, Alemania (H Watz MD); Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Kansas School of Medicine, Kansas City, KS, EE. UU. (M Castro MD); Departamento de Alergología e Inmunología, Academia Médica Rusa de Educación Profesional Continua, Moscú Rusia (N M Nenasheva MD); Facultad de Medicina de la Universidad de Kindai, Ōsakayama, Osaka, Japón (Y Tohda MD); Department of Thoracic Medicine, Frankston Hospital, Frankston, VIC, Australia (D Langton FRACP); Neumo Investigaciones SAS, Bogotá, Colombia (G Cardona MD); Pulmonary Service, Corporació Sanitària

Parc Taulí, Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España (C Domingo MD); Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University, Suwon, Corea del Sur (H S Park MD); Division of Respiratory Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canadá (K R Chapman MD); Sanofi, Bridgewater, NJ, EE. UU. (X Mao PhD, P J Rowe MD, U Kapoor MD, E Laws PhD, M Hardin MD); Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, EE. UU. (N Amin MD, M Ruddy MD, F A Khokhar MD, Y Zhang PhD, Y Deniz MD); Sanofi, Chilly Mazarin, Francia (L P Mannent MD, A H Khan MPH)

Enviar correspondencia a: Dr Michael E Wechsler, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, National Jewish Health, Denver, CO 80206, EE. UU. [wechslerm@njhealth.org](mailto:wechslerm@njhealth.org)

## Investigación en contexto

### Evidencia previa al estudio

En la edición de PubMed del 4 de mayo de 2021 hemos buscado estudios previos que evaluaran la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab utilizando términos de búsqueda como “dupilumab”, “anti-interleucina-4”, “anti-interleucina13”, “seguridad”, “eficacia”, “etiqueta abierta”, “asma” y “largo plazo”. No se han aplicado restricciones idiomáticas ni temporales. Hemos encontrado estudios que muestran la seguridad y eficacia a largo plazo para dupilumab en pacientes con dermatitis atópica, y estudios de extensión abierto a largo plazo de mepolizumab, benralizumab, omalizumab y reslizumab en pacientes con asma, con una duración de aproximadamente 1,0 años a 4,5 años. No se han identificado estudios a largo plazo que investigaran la seguridad o eficacia de dupilumab en pacientes con asma.

### El valor añadido de este estudio

A nuestro conocimiento, este estudio constituye la primera evaluación de la seguridad y la eficacia a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma. Hasta la fecha, la seguridad y la eficacia se han evaluado en ensayos

controlados aleatorizados de hasta 1 año de duración. El presente estudio es un estudio de extensión, abierto en el que se inscribieron pacientes de estudios de fase 2A, fase 2B y fase 3 que evaluaron dupilumab en pacientes con asma dependientes de corticosteroides orales y no dependientes de corticosteroides orales. Los resultados evidencian que el perfil de seguridad ha sido aceptable y compatible con lo observado en los estudios originales, y las mejoras en las tasas de exacerbaciones, en la función pulmonar, en el control del asma y en la calidad de vida se han mantenido o han mejorado aun más durante el período de tratamiento extendido.

### Implicancias de toda la evidencia disponible

Este estudio proporciona una evaluación sólida de la seguridad y eficacia de dupilumab en 2282 pacientes con asma durante 148 semanas, y complementa el perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab previamente informado en pacientes con dermatitis atópica. Estos hallazgos avalan el uso a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave no controlada.

de los pacientes con asma presentan inflamación de tipo 2, caracterizada por un nivel elevado de biomarcadores que incluyen: eosinófilos en sangre, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y periostina sérica.<sup>5-9</sup> La interleucina 4 (IL-4) e IL-13 son impulsores claves y centrales de la inflamación de tipo 2, y el aumento de estas citocinas constituye un componente importante del asma.<sup>10,11</sup> Dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano derivado de VelocImmune<sup>12,13</sup> que bloquea el componente compartido del receptor para IL-4 e IL-13.<sup>10</sup> En los estudios DRI de fase B2 (P2b; NCT01854047)<sup>14</sup> y LIBERTY ASTHMA QUEST de fase 3 (QUEST; NCT02414854),<sup>15</sup> la adición de 200 mg y 300 mg de dupilumab cada 2 semanas en comparación con placebo redujo la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) y mejoró el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador en pacientes con asma moderada a grave, no controlada y no dependiente de corticosteroides orales (CEO). En el estudio de fase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE (VENTURE; NCT02528214)<sup>16</sup> en pacientes con asma grave dependiente de CEO, la adición de 300 mg de dupilumab cada 2 semanas permitió disminuir la dosis diaria de CEO, además de reducir la AER y mejorar el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Aunque estos estudios muestran la seguridad y la eficacia de dupilumab hasta un año, no se ha evaluado los efectos del tratamiento con dupilumab a más largo plazo en pacientes con asma. Este estudio de extensión abierto, llamado LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (TRAVERSE), evaluó la seguridad y la eficacia a largo plazo de dupilumab en pacientes que ya habían participado en estudios anteriores de dupilumab para el asma, P2b,<sup>14</sup> QUEST de fase 3,<sup>15</sup> VENTURE de fase 3,<sup>16</sup> y el estudio traslacional EXPEDITION (NCT02573233) de fase 2A. Este análisis presenta datos de seguridad en todos los pacientes incluidos en TRAVERSE y datos de eficacia en los pacientes con asma no dependientes de CEO incluidos en P2b<sup>14</sup> y QUEST.<sup>15</sup>

## Métodos

### Diseño y participantes del estudio

TRAVERSE es un estudio de extensión, de abierto de brazo único, multinacional y multicéntrico ya completado, realizado en 362 hospitales y centros de atención médica en 27 países (p. 7 del Anexo), en el cual se evaluó dupilumab durante un período de hasta 96 semanas en pacientes (de 12 a 84 años de edad) con asma moderada a grave, o con asma grave dependiente de CEO. El estudio se realizó de acuerdo a la Declaración de Helsinki y con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas. Todos los pacientes (o sus madres/padres o tutores legales) firmaron un consentimiento informado (o asentimiento, según el caso), antes de ser incluidos en el estudio. Tanto el protocolo como los formularios de consentimiento o asentimiento fueron aprobados por comités de ética independientes y comités de revisión institucionales en los lugares del estudio.

El ensayo incluyó un período de selección de 0 a 3 semanas (únicamente para pacientes de P2b<sup>14</sup> ya que habían completado el estudio anterior 16 a 52 semanas antes de TRAVERSE), un período de tratamiento de hasta 96 semanas, y un período posterior al tratamiento de 12 semanas. A raíz de una enmienda al protocolo introducida durante la realización del estudio, el período de tratamiento fue acortado de 96 semanas a 48 semanas, debido a la acumulación de datos de seguridad para dupilumab en múltiples indicaciones en un entorno de ensayo clínico.<sup>17</sup> En el anexo (pp.12, 48) se incluyen más datos sobre el diseño y el protocolo del estudio.

Los pacientes con asma que ya habían completado los estudios EXPEDITION, P2b,<sup>14</sup> QUEST,<sup>15</sup> o VENTURE<sup>16</sup> eran elegibles para inscribirse en TRAVERSE. EXPEDITION fue un estudio exploratorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar los efectos de dupilumab 300 mg cada 2 semanas administrado por vía subcutánea durante 12 semanas para la inflamación

Ver anexo en línea

de las vías respiratorias en adultos con asma persistente no controlada; P2b<sup>14</sup> fue un estudio de determinación de dosis aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos, para comparar diferentes dosis y pautas posológicas de dupilumab por vía subcutánea durante 24 semanas en pacientes con asma moderada a grave no controlada; QUEST<sup>15</sup> fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos destinado a evaluar la eficacia y la seguridad de dupilumab 200 mg y 300 mg cada 2 semanas administrado por vía subcutánea durante 52 semanas; y VENTURE<sup>16</sup> fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo destinado a evaluar la eficacia y la seguridad de dupilumab 300 mg cada 2 semanas por vía subcutánea durante 24 semanas en pacientes con asma grave dependiente de CEO. Se permitió participar a los pacientes de ambos grupos, tanto placebo como dupilumab, de los estudios originales, y la inscripción fue voluntaria. Se puede encontrar más información sobre los estudios originales en el anexo (p. 13).<sup>14-16</sup>

En el momento de la inscripción, los pacientes estaban recibiendo los medicamentos previos que habían mantenido durante el estudio original, entre ellos, corticosteroides inhalados ((CEI) en dosis medias o altas, propionato de fluticasona  $\geq 250$   $\mu\text{g}$  dos veces por día o equivalente) y hasta tres medicamentos de control adicionales (además de CEO diarios para pacientes del VENTURE<sup>16</sup>). Durante el estudio de extensión abierto, los pacientes debían continuar con su terapia de base previa que recibieron durante el estudio original; y el uso diario de CEO podía ser modificado a discreción del investigador. Los principales criterios de exclusión incluían enfermedad pulmonar crónica, que podría afectar las pruebas de función pulmonar, embarazo o lactancia, infección parasitaria activa, personas con VIH o inmunosuprimidas, hipersensibilidad a dupilumab, o una concentración de eosinófilos en sangre superior a 1500  $\text{mm}^3$ . En el anexo (pp. 8-9) se enumeran todos los criterios de inclusión y exclusión.

En este informe, se presentan datos de seguridad para todos los pacientes expuestos a dupilumab procedentes de cada uno de los cuatro estudios originales. Los datos de eficacia para las poblaciones no dependientes CEO que participaron en P2b<sup>14</sup> y QUEST<sup>15</sup> (90,4 % de la población total de TRAVERSE) se presentan por separado. La eficacia para los pacientes de EXPEDITION (1,4 %) y VENTURE<sup>16</sup> (8,2 %) se analizó por separado y no se incluye en este estudio debido a las notables diferencias en las características de los pacientes y en los diseños de los estudios.

### Procedimientos

Los pacientes de EXPEDITION, QUEST,<sup>15</sup> o VENTURE<sup>16</sup> fueron incluidos en este estudio de extensión abierto en la visita de final del tratamiento del estudio original, mientras que los pacientes de P2b<sup>14</sup> completaron un seguimiento de 16-semanas posterior al tratamiento y estuvieron sin tratamiento hasta 52 semanas. Todos los pacientes recibieron dupilumab 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas durante todo el período de tratamiento del estudio de extensión abierto. Los lugares de la inyección subcutánea (abdomen, muslos y brazos superiores) se iban alternando de manera que no se aplicaran dos inyecciones consecutivas en el mismo

lugar. Las visitas de evaluación estaban programadas para las semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y fin del tratamiento (semana 96), con una visita de fin del estudio 12 semanas después de finalizado el tratamiento (semana 108). Los pacientes notificaban los eventos adversos en todas las visitas, y después de la semana 24 lo hacían de manera telefónica una vez por mes. Se realizaron espirometrías en las semanas 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 84, fin del tratamiento (semana 96), y fin del estudio (semana 108). Los pacientes completaron el Cuestionario de Control del Asma de cinco preguntas (ACQ-5) y el Cuestionario de Calidad de Vida del paciente con asma (AQLQ) en las semanas 24 y 48. Se recogieron muestras de laboratorio clínico en las semanas 4, 12, 24, 48, 72, fin del tratamiento (semana 96) y fin del estudio (semana 108).

### Objetivos

El criterio de valoración primario fue el porcentaje y el número de pacientes que presentaron algún evento adverso durante el tratamiento hasta la semana 96 (o la semana 48 para quienes ingresaron después de la enmienda del protocolo). Los criterios de valoración secundarios incluyeron los efectos de dupilumab en AER (exacerbaciones asmáticas graves que requirieron el uso de corticosteroides sistémicos durante  $\geq 3$  días, hospitalización o visita al servicio de urgencias), en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador, en ACQ-5 (escala 0-6, las puntuaciones más altas indican un menor control del asma), en AQLQ (escala 1-7, las puntuaciones más altas indican menor deterioro), y en los biomarcadores de inflamación de tipo 2 (los eosinófilos en sangre y la IgE sérica total [evaluados solo en pacientes de P2b<sup>14</sup>]). También se evaluó la aparición de anticuerpos antifármacos (AAF). Se recopilaron datos de seguridad durante todo el período de tratamiento. Para algunos pacientes ese período fue de 96 semanas y para otros fue más corto (48 semanas, 24-48 semanas, o <24 semanas). Los criterios de valoración de eficacia para la tasa anualizada de exacerbaciones (AER), el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador y los biomarcadores se presentan únicamente hasta la semana 96. Los resultados de los cuestionarios ACQ-5 y AQLQ se presentan solo hasta la semana 48, ya que esos datos no fueron recopilados después de la enmienda al protocolo que acortó el estudio de 96 semanas a 48 semanas. Otros datos sobre criterios de valoración secundarios recogidos para este ensayo clínico serán comunicados en publicaciones por separado, o estarán disponibles públicamente, e incluirán variables de seguridad y tolerabilidad (signos vitales, examen físico, electrocardiograma y pruebas de laboratorio) y variables de eficacia (cuestionario EuroQol de cinco dimensiones [versión de tres niveles]; cuestionario de utilización de recursos sanitarios, flujo espiratorio máximo matutino y vespertino, puntuaciones de síntomas asmáticos, cantidad de inhalaciones por día de salbutamol o levosalbutamol para aliviar síntomas, despertares nocturnos a causa del asma que requieren medicación de rescate, y dosis de CEO recetados para los pacientes de VENTURE<sup>16</sup>).

### Análisis estadístico

Se analizaron las evaluaciones de seguridad por separado para los siguientes grupos predefinidos de pacientes: pacientes no dependientes de CEO que participaron en

P2b<sup>14</sup> y QUEST,<sup>15</sup> pacientes dependientes de CEO que participaron en VENTURE,<sup>16</sup> y pacientes que participaron en EXPEDITION. Dadas las considerables diferencias entre los pacientes dependientes y no dependientes de CEO, incluidas las diferencias en cuanto a la gravedad de la enfermedad y los medicamentos de control adicionales, las evaluaciones de eficacia se realizaron únicamente para las poblaciones predefinidas de pacientes no dependientes de CEO que participaron en P2b<sup>14</sup> y QUEST<sup>15</sup>.

Todos los análisis estadísticos son resúmenes descriptivos que utilizan únicamente datos observados, ya que se trata de un estudio abierto de un solo grupo y sin grupo comparativo, y porque los pacientes incluidos provenían de estudios originales diferentes en cuanto a la duración, dosificación, criterios de inclusión y tratamientos de base. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el total de la población expuesta cada uno de los estudios originales individuales. El total de la población expuesta se definió como todos los pacientes que recibieron una o más dosis, o dosis parciales de dupilumab. Los criterios de valoración de seguridad se presentan como números absolutos de pacientes que comunicaron eventos adversos durante el tratamiento y números ajustados basados en el tiempo (incidencia por cada 100 pacientes-año y número de pacientes con  $\geq 1$  evento por cada 100 años). Los criterios de valoración de eficacia se presentan como el cambio con respecto a los valores iniciales del estudio original durante el período de tratamiento, con valores absolutos de media y mediana en puntos temporales clave en todos los estudios originales y grupos terapéuticos notificados. También se informan las proporciones de pacientes que mostraron mejoras superiores a la diferencia mínima clínicamente significativa de 0,5 o más en los resultados comunicados por los pacientes. Se realizaron análisis de anticuerpos antifármacos (AAF) en la población AAF, que se define como todos los pacientes en el total de la población expuesta que presentaron uno o más valores funcionales disponibles de concentración de dupilumab después de la primera dosis de dupilumab en el estudio TRAVERSE. No se han aplicado imputaciones para los pacientes sin datos disponibles y no se han realizado análisis de sensibilidad. El tratamiento en los pacientes que recibieron placebo en el estudio original y luego recibieron dupilumab en TRAVERSE se indicará como placebo-dupilumab, y el tratamiento en pacientes que recibieron dupilumab en ambos estudios se indicará como dupilumab-dupilumab. La duración del tratamiento se definió como la exposición a dupilumab durante el estudio TRAVERSE a menos que se especifique lo contrario; y debido a la enmienda hecha durante la realización del estudio, esta duración podría ser de hasta 48 semanas o de hasta 96 semanas.

Se analizaron subgrupos de AER y de VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador en las poblaciones seleccionadas, incluido un análisis post-hoc de pacientes no dependientes de CEO con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 (eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células por  $\mu\text{L}$  o FeNO  $\geq 25$  partes por mil millones [ppb]) en el momento inicial del estudio original y un análisis predefinido de pacientes no dependientes de CEO que recibían CEI en dosis altas<sup>18</sup> en el momento inicial del estudio original.

Con el fin de evaluar el efecto a largo plazo de la

exposición al tratamiento continuo con dupilumab, sin confusiones por los abandonos o las diferentes duraciones de exposición, se realizó un análisis adicional post-hoc de la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) y del VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador en pacientes con fenotipo inflamatorio tipo 2 con un seguimiento de hasta 148 semanas (pacientes de QUEST<sup>15</sup> con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 según se define más arriba) que recibieron 148 semanas de tratamiento continuo con dupilumab (dupilumab 200 mg o 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas en QUEST<sup>15</sup> y dupilumab 300 mg cada 2 semanas durante 96 semanas en TRAVERSE). Los análisis de eficacia durante el período de tratamiento de QUEST fueron agrupados de acuerdo con la dosificación debido a la similitud de los resultados observados en el estudio original.<sup>15</sup> Para todos los análisis se utilizó SAS versión 9.4 o posterior.

Para el programa de desarrollo de dupilumab se ha designado a un comité independiente a cargo del control de los datos. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02134028.

### La función de la fuente de financiación

La institución patrocinadora del estudio ha participado en el diseño del estudio, la recolección, el análisis y la interpretación de los datos. El manuscrito fue elaborado con la ayuda de una empresa de redacción médica independiente financiada por los patrocinadores del estudio.

### Resultados

El estudio TRAVERSE se llevó a cabo entre el 5 de agosto de 2014 y el 11 de octubre de 2019. De los 2923 pacientes asignados aleatoriamente en los estudios originales, 2302 pasaron por un proceso de selección y 2282 (78,1 %; mediana de edad 50 años, 62,1 % mujeres y 37,9 % hombres) participaron y fueron expuestos a dupilumab en el estudio TRAVERSE: 2062 pacientes con asma de moderada a grave no dependientes de CEO que participaron en P2b (placebo-dupilumab, 111 de 158 incluidos en el estudio original; dupilumab-dupilumab, 421 de 611) y QUEST (placebo-dupilumab, 517 de 638; dupilumab-dupilumab, 1013 de 1264); 33 pacientes con asma moderada a grave que participaron en EXPEDITION (placebo-dupilumab, 19 de 22; dupilumab-dupilumab, 14 de 20); y 187 pacientes con asma grave dependiente de CEO que participaron en VENTURE (placebo-dupilumab, 97 de 107; dupilumab-dupilumab, 90 de 103; figura 1). 18 pacientes de P2b no fueron elegibles para inscribirse en TRAVERSE según los criterios de inclusión o exclusión. Dos pacientes del estudio VENTURE se inscribieron por error y fueron retirados prematuramente del estudio sin ser expuestos a dupilumab. En total, 2182 (95,6 %) de 2282 pacientes completaron el estudio TRAVERSE hasta la semana 48 y 1240 (54,3 %) hasta la semana 96, con una duración acumulada de 3507 pacientes-año (figura 1).

Las características demográficas y clínicas iniciales del estudio original figuran en la tabla 1 y en la página 14 del anexo. Las características demográficas fueron similares en todas las poblaciones de pacientes no dependientes de CEO en los estudios P2b y QUEST. Entre los pacientes había 87 adolescentes (<18 años) de QUEST que no eran dependientes de CEO. Los pacientes dependientes de CEO



que procedían de VENTURE en general tenían más edad y presentaban valores de VEF<sub>1</sub> más bajos y concentraciones de IgE más elevadas que los pacientes no dependientes de CEO. Dos de los pacientes dependientes de CEO que procedían de VENTURE eran adolescentes. Casi todos los pacientes dependientes de CEO estaban tomando CEI en dosis altas (169 [90,9 %] de 186) en comparación con 50,5–56,5 % entre los grupos de pacientes que no eran dependientes de CEO.

En la tabla 2 se muestra la incidencia de los eventos adversos surgidos durante el tratamiento de TRAVERSE. En los pacientes que no eran dependientes de CEO, se observaron uno o más eventos adversos durante el tratamiento en 88 (79,3 %) de 111 pacientes tratados con placebo–dupilumab y en 369 (87,6 %) de 421 tratados con dupilumab–dupilumab procedentes de P2b, y en 414 (80,1 %) de 517 pacientes tratados con placebo–dupilumab y en 789 (77,9 %) de 1013 tratados con dupilumab–dupilumab procedentes de QUEST (tabla 2). Los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, bronquitis y eritema en el lugar de la inyección, con una incidencia similar entre pacientes tratados con placebo–dupilumab y con dupilumab–dupilumab (pp. 15–19 del anexo). La incidencia de los eventos adversos graves durante el tratamiento fue baja (tabla 2), de los cuales los más graves fueron exacerbaciones asmáticas graves (0,5–3,6 %) y neumonía (0,7–2,7 %) (pp. 20–28 del anexo). Cuatro pacientes presentaron eventos adversos que les provocaron la muerte; todos ellos habían recibido dupilumab en el estudio original: tres provenían de P2b (los eventos adversos fueron cáncer metastásico de pulmón, adenocarcinoma gástrico y lesión craneoencefálica), y uno procedía de QUEST (insuficiencia respiratoria). En el anexo (pp. 9–10) se describen las observaciones de los pacientes para esos casos. La incidencia de los eventos adversos que llevaron a la interrupción definitiva del tratamiento fue baja (tabla 2) y no se observaron diferencias entre los grupos terapéuticos para los pacientes procedentes de cualquiera de los estudios (pp. 29–32 del anexo). Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento en 29 (1,4 %) de 2062 pacientes de P2b y QUEST. El la mayoría de los casos, fueron hallazgos de laboratorio sin sintomatología clínica asociada. Se notificaron tres casos de granulomatosis eosinofílica con poliangéitits derivada del tratamiento (todos pacientes tratados con dupilumab–dupilumab). En el anexo (pp. 10–11) se describen las observaciones de los pacientes para estos casos.

En los pacientes de P2b, las tasas de incidencia de eventos adversos durante el tratamiento ajustadas por tiempo en el estudio fueron mayores en los pacientes que recibieron dupilumab–dupilumab que en quienes recibieron placebo–dupilumab (tabla 2). En los pacientes de QUEST, las tasas de incidencia de eventos adversos durante el tratamiento en el grupo dupilumab–dupilumab fueron inferiores a las del grupo placebo–dupilumab (tabla 2). El perfil de seguridad de dupilumab en los adolescentes que participaron en QUEST será presentado en una publicación por separado.

En los pacientes de EXPEDITION, 18 (94,7 %) de 19 que recibieron placebo–dupilumab y 13 (92,9 %) de 14 que recibieron dupilumab–dupilumab presentaron uno o más eventos adversos durante el tratamiento (p. 33 del anexo).

Los más frecuentes fueron nasofaringitis, gripe, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de espalda, eritema en el lugar de la inyección, y edema en el lugar de la inyección (pp. 34–40 del anexo). Cuatro (12,1 %) de los 33 pacientes de EXPEDITION notificaron uno o más eventos adversos graves durante el tratamiento (p. 1 del anexo) y tres (9,1 %) de 33 pacientes presentaron eventos adversos durante el tratamiento que provocaron la interrupción definitiva del tratamiento (p. 42 del anexo).

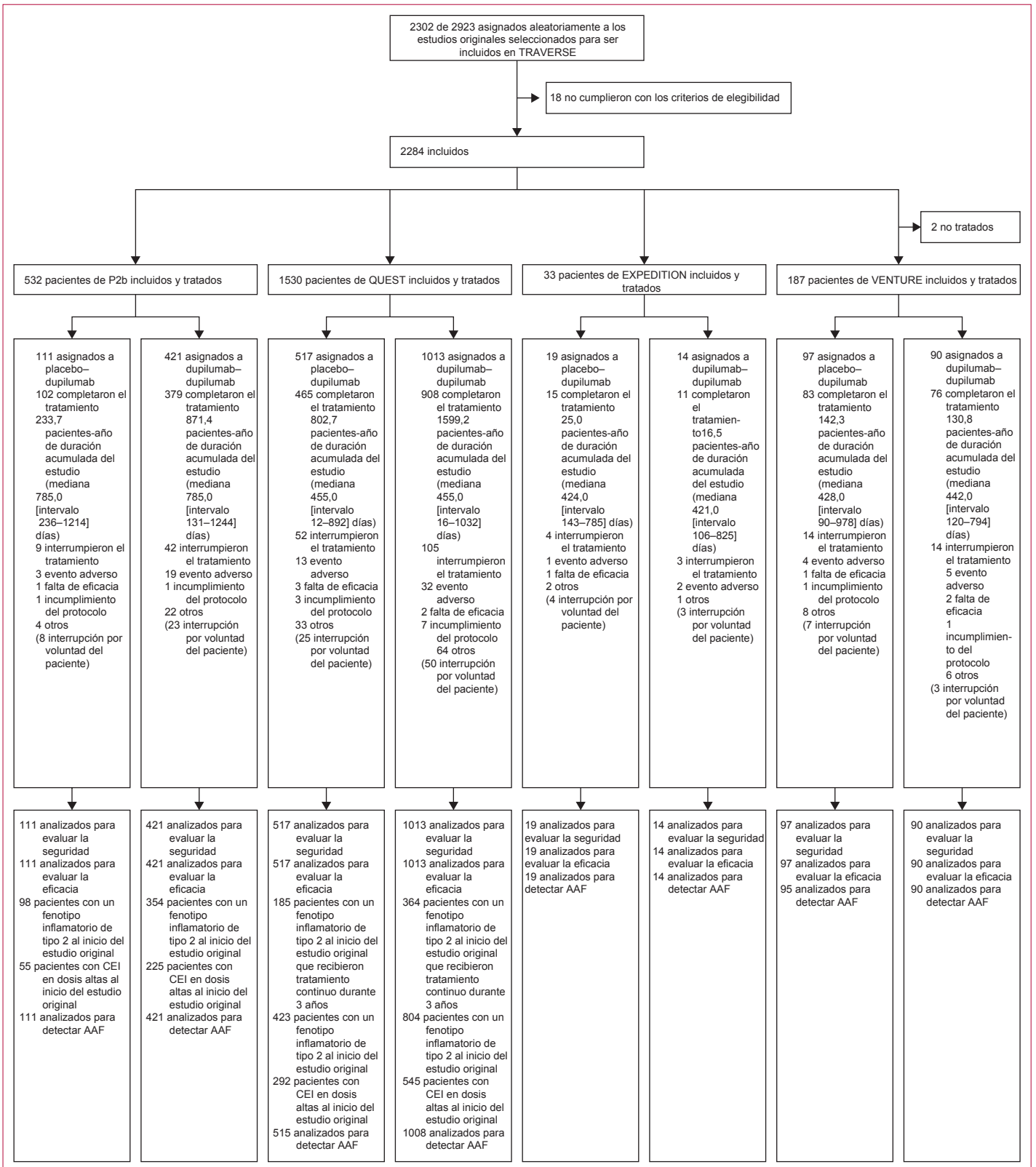
En pacientes dependientes de CEO de VENTURE, durante TRAVERSE, 74 (76,3 %) de 97 que recibieron placebo–dupilumab y 70 (77,8 %) de 90 que recibieron dupilumab–dupilumab presentaron uno o más eventos adversos durante el tratamiento (tabla 2). Los más frecuentes fueron nasofaringitis y bronquitis (pp. 15–19 del anexo). Las proporciones de pacientes que presentaron uno o más eventos adversos graves durante el tratamiento fueron bajas (tabla 2, pp. 20–28 del anexo). No se produjo ningún evento adverso durante el tratamiento que provocara la muerte. El número de pacientes con un eventos adverso que ocasionó la interrupción definitiva del tratamiento fue bajo y similar a las tasas observadas en pacientes no dependientes de CEO (pp. 29–32 del anexo). Doce (6,4 %) de 187 pacientes notificaron eosinofilia durante el tratamiento, incluidos dos casos de granulomatosis eosinofílica con poliangéitits que ocasionaron la interrupción del tratamiento (un caso en el grupo placebo–dupilumab y otro en el grupo dupilumab–dupilumab, página 11 del anexo).

Los resultados de eficacia en pacientes no dependientes de CEO se presentan para cada estudio por separado. Los resultados de eficacia de los 87 pacientes adolescentes de QUEST serán presentados en una publicación por separado.

Las reducciones en la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) observadas durante los estudios originales<sup>14–16</sup> se mantuvieron y se lograron reducciones adicionales durante TRAVERSE (figura 2A). Al inicio del estudio original, la el número medio de exacerbaciones durante el año previo al estudio original fue de 2,37 (DE 2,49) en pacientes que recibieron placebo–dupilumab y 2,27 (2,22) en pacientes que recibieron dupilumab–dupilumab procedentes de P2b, y de 2,22 (1,87) en pacientes que recibieron placebo–dupilumab y 2,09 (2,00) en pacientes que recibieron dupilumab–dupilumab procedentes de QUEST (tabla 1, figura 2A). Entre las semanas 0 y 48 de TRAVERSE, la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) no ajustada fue de 0,319 en pacientes tratados con placebo–dupilumab y 0,333 en pacientes tratados con dupilumab–dupilumab procedentes de P2b, y de 0,385 en pacientes que recibieron placebo–dupilumab y 0,357 en pacientes que recibieron dupilumab–dupilumab procedentes de QUEST (figura 2A). Entre las semanas 48 y 96, la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) no ajustada fue de 0,310 en pacientes que recibieron placebo–dupilumab y 0,327 en pacientes que recibieron dupilumab–dupilumab procedentes de P2b,

#### Figura 1: Perfil del ensayo

La duración del estudio incluye la duración desde la inscripción hasta el final de la participación en el estudio TRAVERSE. Un período de selección se aplicó únicamente a los pacientes de P2b, ya que habían estado sin tratamiento entre 16 y 52 semanas antes de TRAVERSE. La interrupción por voluntad del paciente y el retiro del tratamiento no son mutuamente excluyentes CEI = corticosteroide inhalado. AAF = anticuerpos antifármacos. P2b =DRI fase 2B.



	Pacientes de P2b		Pacientes de QUEST		Pacientes de VENTURE	
	Placebo-dupilumab (n=111)	Dupilumab-dupilumab (n=421)	Placebo-dupilumab (n=517)	Dupilumab-dupilumab (n=1013)	Placebo-dupilumab (n=97)	Dupilumab-dupilumab (n=90)
Edad, años	49,1 (12,3)	49,8 (12,5)	48,2 (15,1)	47,9 (15,2)	51,3 (12,4)	51,7 (12,9)
<18	0	0	32 (6,2 %)	55 (5,4 %)	1 (1,0 %)	1 (1,1 %)
18-64	101 (91,0 %)	374 (88,8 %)	422 (81,6 %)	826 (81,5 %)	81 (83,5 %)	80 (88,9 %)
>65	10 (9,0 %)	47 (11,2 %)	63 (12,2 %)	132 (13,0 %)	15 (15,5 %)	9 (10,0 %)
Sexo						
Mujeres	69 (62,2 %)	259 (61,5 %)	335 (64,8 %)	618 (61,0 %)	57 (58,8 %)	53 (58,9 %)
Hombres	42 (37,8 %)	162 (38,5 %)	182 (35,2 %)	395 (39,0 %)	40 (41,2 %)	37 (41,1 %)
Enfermedad atópica o alérgica persistente	88/110 (80,0 %)	333/420 (79,3 %)	426 (82,4 %)	839 (82,8 %)	71 (73,2 %)	65 (72,2 %)
Exfumador	28 (25,2 %)	93 (22,1 %)	98 (19,0 %)	195 (19,2 %)	15 (15,5 %)	19 (21,1 %)
Número de exacerbaciones asmáticas graves durante el año anterior al estudio original	2,37 (2,49)	2,27 (2,22)	2,22 (1,87)	2,09 (2,00)	2,18 (2,31)	1,90 (1,95)
VEF <sub>1</sub> pre-broncodilatador, L	1,80 (0,53)	1,82 (0,54)	1,77 (0,58)	1,79 (0,62)	1,62 (0,62)	1,53 (0,50)
VEF <sub>1</sub> pre-broncodilatador, % previsto	5978 (10,75)	60,71 (11,00)	58,39 (13,25)	58,48 (13,51)	52,47 (15,46)	51,76 (15,37)
VEF <sub>1</sub> % de reversibilidad	28,51 (14,31)	26,75 (16,80)	25,79 (18,16)	26,35 (22,95)	17,96 (23,47)	21,79 (24,34)
Puntuación ACQ-5, escala 0-6	2,63 (0,77)	2,74 (0,80)	2,73 (0,74)	2,76 (0,79)	2,60 (1,11)	2,43 (1,14)
Puntuación global AQLQ, escala 1-7	4,27 (1,12)	3,98 (1,10)	4,25 (1,01)	4,29 (1,08)	4,34 (1,13)	4,36 (1,14)
Corticosteroides inhalados en dosis altas	55/109 (50,5 %)	225/411 (54,7 %)	292 (56,5 %)	545 (53,8 %)	88 (90,7 %)	81/89 (91,0 %)
Eosinófilos en sangre, Giga/L	0,33 (0,29)	0,37 (0,52)	0,39 (0,39)	0,35 (0,35)	0,32 (0,29)	0,38 (0,33)
IgE total, UI/mL	423,6 (700,1)	441,2 (767,3)	407,1 (672,3)	453,9 (796,3)	450,6 (920,8)	452,4 (689,7)
FeNO, partes por mil millones	37,63 (33,54)	40,16 (35,94)	36,78 (34,70)	34,70 (32,38)	38,98 (33,09)	35,20 (29,48)

Los datos son medias (DE) o n (%). Los pacientes de P2b y de QUEST no eran dependientes de CEO, y los pacientes de VENTURE eran dependientes de CEO. Se consideró que existía una historia clínica atópica o una enfermedad atópica preexistente si el paciente presentaba o presenta alguna de las siguientes enfermedades: dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica o rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis nasal, alergia alimentaria, o urticaria. Se definió la exacerbación del asma antes del estudio como cualquier tratamiento con una o más pautas cortas con corticoides sistémicos (orales o parenterales) por el agravamiento del asma, o bien la hospitalización o asistencia a un centro médico de emergencias o urgencias por el agravamiento del asma. Debido a las grandes diferencias en el diseño del estudio y el tamaño de la muestra, los datos del estudio EXPEDITION se presentan en el anexo (p. 14). P2b = DRI fase 2B. CEO = corticosteroide oral. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico. ACQ-5 = cuestionario de control del asma de 5 preguntas. AQLQ = cuestionario de calidad de vida para el paciente con asma.

**Tabla 1: Características iniciales**

y de 0,278 en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 0,277 en pacientes que recibieron dupilumab-dupilumab procedentes de QUEST (figura 2A).

Las mejoras en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador que se observaron durante los estudios originales<sup>14-16</sup> se mantuvieron durante TRAVERSE (figura 2B). Al inicio del estudio original, observamos un VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador medio de 1,80 L (DE 0,53) en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y de 1,82 L (0,54) en pacientes que recibieron dupilumab-dupilumab procedentes de P2b, y de 1,77 L (0,58) en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 1,79 L (0,62) en pacientes dupilumab-dupilumab de QUEST (tabla 1). En pacientes tratados con placebo-dupilumab de P2b y QUEST, se observaron rápidas mejoras en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador en la semana 2 de TRAVERSE (media de cambio del VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador con respecto al valor inicial del estudio original 0,26 L [DE 0,40] para P2b y 0,30 L [0,44] para QUEST; figura 2B). Durante el transcurso de TRAVERSE se mantuvieron las mejoras en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador en pacientes que recibieron dupilumab en los estudios originales<sup>14-16</sup>. Hacia la semana 96 de TRAVERSE, los cambios medios con respecto a los valores iniciales de los estudios originales en el VEF<sub>1</sub> pre-

broncodilatador fueron de 0,22 L (DE 0,44) para P2b y 0,33 L (0,44) para QUEST en pacientes tratados con placebo-dupilumab, y de 0,27 L (0,46) para P2b y 0,31 L (0,47) para QUEST en pacientes tratados con dupilumab-dupilumab (figura 2B). Los valores absolutos de media (DE) y mediana (IQR) figuran en el anexo (pp. 44-45).

Durante TRAVERSE se mantuvieron las mejoras en el control del asma y la calidad de vida relacionada con la salud que se observaron en los estudios originales<sup>14-16</sup> (figura 3). Al inicio de los estudios originales, las puntuaciones medias de ACQ-5 fueron 2,63 (DE 0,77) en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 2,74 (0,80) en pacientes que recibieron dupilumab-dupilumab de P2b, y 2,73 (0,74) en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 2,76 y (0,79) en pacientes que recibieron dupilumab-dupilumab de QUEST, lo que es un indicador de asma no controlada (tabla 1). En la semana 48 de TRAVERSE, las puntuaciones medias totales de ACQ-5 habían mejorado desde los niveles iniciales de los estudios originales (P2b, placebo-dupilumab -1,33 [DE 1,07], dupilumab-dupilumab -1,57 [1,11]; QUEST, placebo-dupilumab -1,64 [1,08], dupilumab-dupilumab -1,69 [1,08]; figura 3A). En la semana 0,79 (71,2 %) de 111 pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 284

	Pacientes de P2b		Pacientes de QUEST		Pacientes de VENTURE	
	Placebo-dupilumab (n=111)	Dupilumab-dupilumab (n=421)	Placebo-dupilumab (n=517)	Dupilumab-dupilumab (n=1013)	Placebo-dupilumab (n=97)	Dupilumab-dupilumab (n=90)
Pacientes con cualquier evento adverso durante el tratamiento	88 (79,3 %)	369 (87,6 %)	414 (80,1 %)	789 (77,9 %)	74 (76,3 %)	70 (77,8 %)
Por paciente-año (cada 100 pacientes-año)*	88/72,5 (121,4)	369/228,7 (161,4)	414/293,6 (141,0)	789/613,6 (128,6)	74/57,0 (129,8)	70/53,8 (130,0)
Pacientes con algún evento adverso grave durante el tratamiento	14 (12,6 %)	42 (10,0 %)	48 (9,3 %)	106 (10,5 %)	12 (12,4 %)	10 (11,1 %)
Por paciente-año (cada 100 pacientes-año)*	14/207,0 (6,8)	42/794,2 (5,3)	48/747,9 (6,4)	106/1457,6 (7,3)	12/125,3 (9,6)	10/119,4 (8,4)
Pacientes con algún evento adverso durante el tratamiento que les ocasionara la muerte†	0	3 (0,7 %)	0	1 (0,1 %)	0	0
Por paciente-año (cada 100 pacientes-año)*	0/222,3	3/827,6 (0,4)	0/780,5	1/1543,4 (<0,1)	0/137,6	0/124,8
Pacientes con algún evento adverso que causara la interrupción definitiva del tratamiento	3 (2,7 %)	19 (4,5 %)	12 (2,3 %)	31 (3,1 %)	4 (4,1 %)	5 (5,6 %)
Por paciente-año (cada 100 pacientes-año)*	3/221,5 (1,4)	19/822,4 (2,3)	12/777,1 (1,5)	31/1534,4 (2,0)	4/136,4 (2,9)	5/123,5 (4,0)
Eventos adversos que se produjeron en >10 % en cualquier grupo terapéutico según el término preferido‡						
Nasofaringitis	27 (24,3 %)	109 (25,9 %)	99 (19,1 %)	191 (18,9 %)	17 (17,5 %)	16 (17,8 %)
Bronquitis	15 (13,5 %)	80 (19,0 %)	63 (12,2 %)	118 (11,6 %)	9 (9,3 %)	14 (15,6 %)
Infección de las vías respiratorias superiores	18 (16,2 %)	60 (14,3 %)	65 (12,6 %)	130 (12,8 %)	8 (8,2 %)	6 (6,7 %)
Gripe	5 (4,5 %)	45 (10,7 %)	30 (5,8 %)	69 (6,8 %)	9 (9,3 %)	7 (7,8 %)
Faringitis	16 (14,4 %)	37 (8,8 %)	26 (5,0 %)	59 (5,8 %)	1 (1,0 %)	4 (4,4 %)
Cefalea	13 (11,7 %)	47 (11,2 %)	47 (9,1 %)	74 (7,3 %)	4 (4,1 %)	5 (5,6 %)
Eritema en el lugar de la inyección	26 (23,4 %)	55 (13,1 %)	35 (6,8 %)	50 (4,9 %)	5 (5,2 %)	2 (2,2 %)
Prurito en el lugar de la inyección	12 (10,8 %)	16 (3,8 %)	15 (2,9 %)	7 (0,7 %)	2 (2,1 %)	0

Los datos se presentan en n (%) de pacientes con uno o más eventos adversos durante el tratamiento (término preferido de MedDRA). Los pacientes de P2b y de QUEST no eran dependientes de CEO, y los pacientes de VENTURE eran dependientes de CEO. Todos los resultados de seguridad se han resumido con estadística descriptiva utilizando datos de la población expuesta global, que se define como los pacientes que recibieron una o más dosis o parte de una dosis de dupilumab en el estudio de extensión abierto. Para los pacientes con un evento, los pacientes-año se calculan hasta la fecha de la primera incidencia, para los pacientes sin un evento, los pacientes-año corresponden a la duración del período de observación del estudio. Debido a las grandes diferencias en el diseño del estudio y el tamaño de la muestra, los datos del estudio EXPEDITION se presentan en el anexo (p. 33). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. CEO = corticosteroide oral. P2b =DRI fase 2B. \*Los datos son el número de pacientes con cualquier evento por pacientes-año (número de pacientes con uno o más eventos por cada 100 pacientes-año). †Las causas de muerte fueron cáncer metastásico de pulmón, adenocarcinoma gástrico, traumatismo craneoencefálico e insuficiencia respiratoria. ‡Los eventos adversos en esta categoría fueron informados de acuerdo con los términos preferidos en MedDRA versión 22.0.

**Tabla 2: Descripción de los eventos adversos durante el tratamiento en las poblaciones globales expuestas de pacientes dependientes y no dependientes de CEO de P2b, QUEST y VENTURE durante el estudio de extensión abierto**

(67,5 %) de 421 que recibieron dupilumab-dupilumab de P2b, y 390 (76,9 %) de 507 pacientes con datos disponibles que recibieron placebo-dupilumab y 818 (83,5 %) de 980 pacientes con datos disponibles que recibieron dupilumab-dupilumab de QUEST, mostraron una mejora en ACQ-5 con respecto a los valores iniciales del estudio original que superaba la diferencia mínima clínicamente significativa de 0,5 o más. Estas proporciones aumentaron hasta 83 (79,0 %) de 105 pacientes (placebo-dupilumab) y 329 (82,3 %) de 400 pacientes (dupilumab-dupilumab) de P2b, y 418 (85,7 %) de 488 pacientes (placebo-dupilumab) y 830 (86,7 %) de 957 pacientes (dupilumab-dupilumab) de QUEST en la semana 48, lo que indica un aumento de pacientes que respondieron al tratamiento a lo largo del tiempo, según lo revelan las puntuaciones totales de ACQ-5.

Al inicio del estudio original, la puntuación media global de AQLQ fue de 4,27 (DE 1,12) para los pacientes que recibieron placebo-dupilumab y de 3,98 (1,10) para quienes recibieron dupilumab-dupilumab de P2b, y 4,25 (1,01) para los pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 4,29 (1,08) para quienes recibieron dupilumab-dupilumab de QUEST (tabla 1). En la semana 48, la puntuación media global de AQLQ habían mejorado con respecto a los valores iniciales de los estudios originales (P2b, placebo-dupilumab 1,07 [DE 1,13], dupilumab-dupilumab 1,40 [1,19]; QUEST,

placebo-dupilumab 1,39 [1,17], dupilumab-dupilumab 1,40 [1,18]; figura 3B). En la semana 0, 49 (50,5 %) de 97 pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 221 (59,4 %) de 372 que recibieron dupilumab-dupilumab de P2b, y 340 (68,8 %) de 494 que recibieron placebo-dupilumab y 716 (76,3 %) de 939 que recibieron dupilumab-dupilumab de QUEST lograron una mejora en AQLQ con respecto a los valores iniciales del estudio original que superaba la diferencia mínima clínicamente significativa de 0,5 o más. Estas proporciones aumentaron hasta 67 (65,0 %) de 103 pacientes (placebo-dupilumab) y 303 (76,3 %) de 397 pacientes (dupilumab-dupilumab) de P2b, y 366 (77,4 %) de 473 pacientes (placebo-dupilumab) y 712 (78,4 %) de 908 pacientes (dupilumab-dupilumab) de QUEST en la semana 48, lo que indica un aumento de pacientes que respondieron al tratamiento a lo largo del tiempo, según lo revelan las puntuaciones globales de AQLQ.

Los valores absolutos de media (DE) y mediana (IQR) para los resultados de función pulmonar, control del asma y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes no dependientes de CEO procedentes de P2b y QUEST figuran en el anexo (pp. 44-45).

Al inicio de los estudios originales, el recuento medio de eosinófilos en sangre fue de 0,33 Giga/L (DE 0,29) para los pacientes tratados con placebo-dupilumab y 0,37



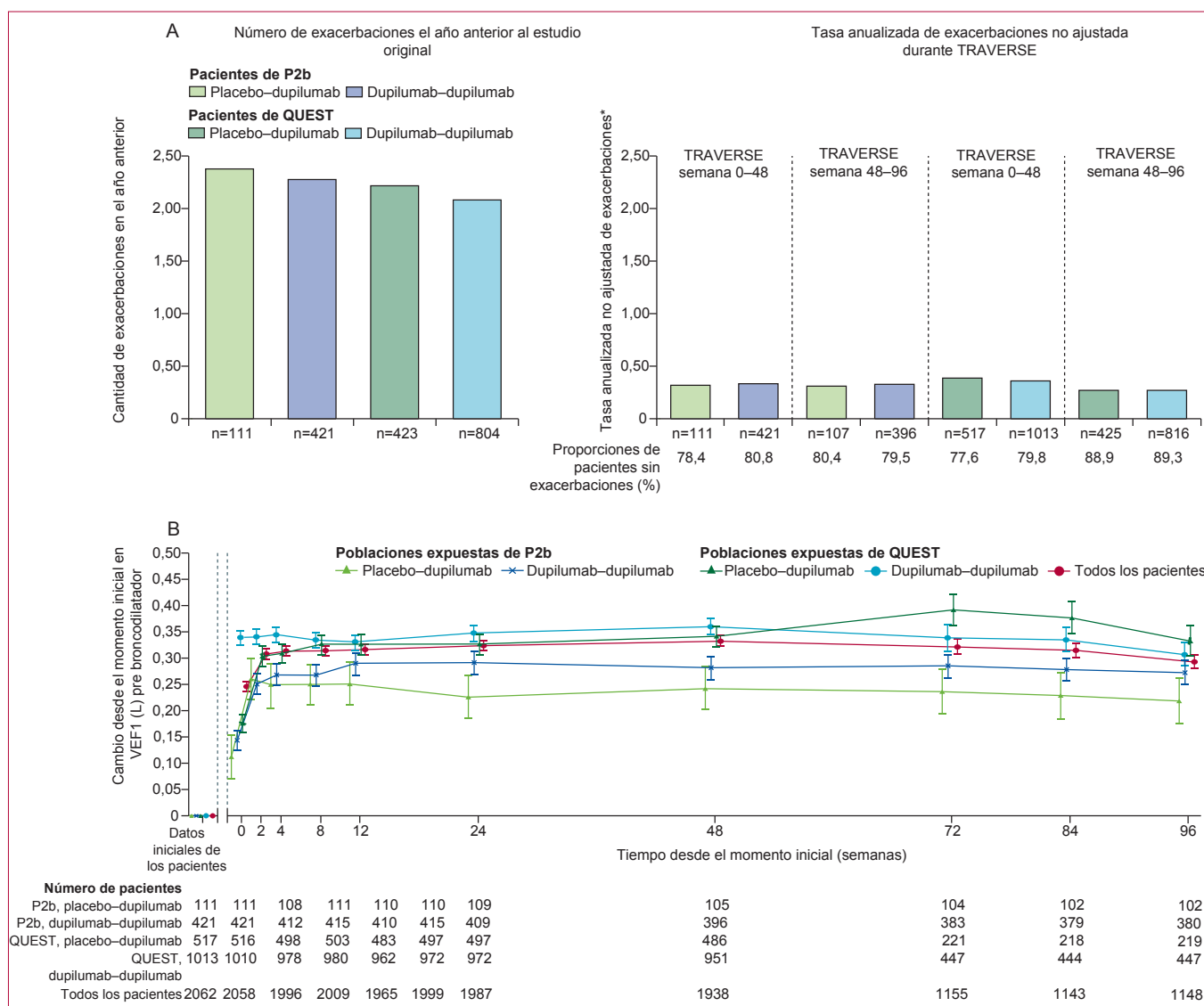


Figura 2: Tasas de exacerbaciones y función pulmonar en pacientes no dependientes de CEO de P2b y QUEST (A) Número de exacerbaciones el año anterior al estudio original y AER durante el estudio de extensión de etiqueta abierta y (B) cambio desde el inicio del estudio original en VEF1 pre broncodilatador en las poblaciones expuestas generales de P2b y QUEST (media [EE]). Se evaluó la AER en la población expuesta global (casos observados). Se evaluó el VEF1 pre broncodilatador en la población expuesta global (casos observados) utilizando estadística descriptiva. La semana 0 representa el inicio de la extensión de etiqueta abierta. Los pacientes de P2b no recibieron tratamiento en un período de entre 16 y 52 semanas antes de inscribirse en TRAVERGE. AER = tasa anualizada de exacerbaciones. P2b = DRI fase 2B. \*El número total de eventos que surgieron durante el período de tratamiento dividido por el número total de pacientes-año seguidos durante el período de tratamiento.

Giga/L (0,52) para los que recibieron dupilumab-dupilumab procedentes de P2b, y de 0,39 Giga/L (0,39) para los pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 0,35 Giga/L (0,35) para los que recibieron dupilumab-dupilumab procedentes de QUEST (tabla 1). Para los pacientes del estudio P2b, los cambios medios en los recuentos de eosinófilos en sangre desde los valores iniciales hasta la semana 96 fueron de -0,07 Giga/L (DE 0,25; cambio medio porcentual respecto al nivel inicial del estudio original 2,15 %; mediana de cambio -0,06 [IQR -0,18 a 0,03]) para el grupo placebo-dupilumab y -de 0,08 Giga/L (0,56; 8,20 %; -0,05 [-0,17 a 0,05]) para el grupo dupilumab-dupilumab. Para los pacientes del estudio QUEST, los cambios medios hasta la semana 96 fueron de

-0,16 Giga/L (DE 0,39; cambio medio porcentual desde los niveles iniciales del estudio original 5,54 %; mediana de cambio -0,08 [IQR -0,27 a 0,01]) para pacientes de placebo-dupilumab y -0,11 Giga/L (0,35; 25,63 %; -0,06 [-0,23 a 0,03]) para los de dupilumab-dupilumab (figura 4A). Al igual que en los estudios originales, se ha observado un aumento transitorio de eosinófilos en sangre después del inicio de dupilumab en pacientes tratados con placebo-dupilumab. En los pacientes de QUEST que recibieron placebo-dupilumab, los recuentos de eosinófilos en sangre alcanzaron su pico máximo en la semana 12 (cambio medio porcentual con respecto a los niveles iniciales del estudio original 61,3 %; mediana de cambio -11,11 [IQR -44,66 a 50,00]); en

pacientes de P2b, cuyo tratamiento fue interrumpido antes de la extensión abierto, se observó un aumento transitorio en ambos grupos, y los recuentos alcanzaron su máximo en la semana 4 (cambio medio porcentual respecto de los niveles iniciales del estudio original 74,1 %; mediana de cambio 8,89 [IQR -35,90 a 114,29] en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y 38,2 %; 2,80 [-31,23 a 53,75] en pacientes que recibieron dupilumab-dupilumab). Hacia la semana 96, los recuentos medios de eosinófilos en sangre habían disminuido a concentraciones por debajo de los valores iniciales del estudio original para todos los grupos (figura 4A). La mediana de recuentos de eosinófilos en sangre se mantuvo sin variaciones durante el período de tratamiento.

En los pacientes de P2b, la media de IgE sérica total al inicio del estudio original fue de 423,6 UI/mL (DE 700,1) en pacientes que recibieron placebo-dupilumab y de 441,2 UI/mL (767,3) en los que recibieron dupilumab-dupilumab (tabla 1). Durante TRAVERSE, la media absoluta de IgE sérica total se redujo a 75,5 UI/mL (DE 111,4) en la semana 96 (mediana absoluta 42,0 [IQR 14,0-82,0]; cambio medio porcentual con respecto a los niveles iniciales del estudio original -77,03 % [DE 18,01]; mediana de cambio porcentual -81,65 % [IQR -87,88 a -73,04]) en pacientes que recibieron placebo-dupilumab. Los valores correspondientes para los pacientes que recibieron dupilumab-dupilumab fueron los siguientes: 95,7 UI/mL (DE 315,9; 29,0 [IQR 2,0-70,0]; -79,07 % [14,88]; -82,35 % [-88,46 a -72,90]; figura 4B). La información completa de los hallazgos de eficacia en pacientes dependientes de corticoides orales se publicará por separado.

Al inicio del estudio original, 32 (1,6 %) de 2055 pacientes no dependientes de CEO procedentes de QUEST y P2b presentaban inmunorreactividad preexistente. Se observaron respuestas AAF derivadas del tratamiento (definidas como una respuesta AAF positiva después de la primera dosis en el estudio actual, cuando en el estudio original los niveles iniciales eran negativos o no estaban disponibles) en 157 (7,6 %) de 2055 pacientes no dependientes de CEO. Sin importar cuál haya sido el tratamiento previo en el estudio original, la mayoría de los pacientes de P2b y de QUEST (134 de 157) con una respuesta positiva al análisis de AAF durante el estudio de extensión abierto presentaron títulos bajos de AAF (mediana 120), y ocho pacientes presentaron títulos elevados de AAF (>10 000). En 77 (3,7 %) de 2055 pacientes que no eran dependientes de CEO se observaron anticuerpos neutralizantes preexistentes. La presencia o ausencia de AAF no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia global o el tipo de eventos adversos durante el tratamiento, ni en los parámetros de eficacia (páginas 46-47 del anexo).

Se observaron resultados similares tanto para la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) como para la función pulmonar en los subgrupos de pacientes no dependientes de CEO con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 y en aquellos con CEI en dosis altas al inicio del estudio original, en comparación con las poblaciones globales del estudio procedentes de QUEST y P2b (p. 43 del anexo).

En los pacientes de QUEST con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 con seguimiento durante 148 semanas, el número

medio de exacerbaciones el año anterior al estudio original fue de 2,30 (DE 2,08) en pacientes con placebo-dupilumab y de 2,10 (1,88) en pacientes con dupilumab-dupilumab (figura 5A). En esos pacientes, la eficacia de dupilumab se mantuvo durante las siguientes 148 semanas. En los pacientes tratados con dupilumab-dupilumab, la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) se redujo progresivamente de 0,42 durante las primeras 52 semanas de exposición a dupilumab en el estudio original a 0,31 durante las semanas 52-100 de exposición (semanas 0-48 en TRAVERSE), y a 0,23 durante las semanas 100-148 de exposición (semanas 48-96 en TRAVERSE; figura 5A). Se observaron reducciones similares en pacientes tratados con placebo-dupilumab después de iniciar dupilumab en TRAVERSE: durante QUEST, la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) fue de 1,06, y se redujo a 0,26 durante las semanas 0-48 de exposición a dupilumab en TRAVERSE y a 0,24 durante las semanas 48-96 de exposición en TRAVERSE.

Las mejoras en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador observadas durante el estudio original se mantuvieron en los pacientes de QUEST con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 que recibieron dupilumab-dupilumab con seguimiento de 148 semanas, con un cambio medio con respecto a los niveles iniciales del estudio original de 0,35 L (DE 0,45) después de las primeras 52 semanas de exposición a dupilumab en QUEST, 0,38 L (0,55) después de 100 semanas (semana 48 en TRAVERSE), y 0,35 L (0,48) después de 148 semanas (semana 96 en TRAVERSE; figura 5B). Se obtuvieron hallazgos similares en pacientes que recibieron placebo-dupilumab después de iniciar dupilumab en TRAVERSE: los cambios medios con respecto a los valores iniciales del estudio original fueron de 0,19 L (DE 0,39) en TRAVERSE semana 0; 0,40 L (0,41) después de 48 semanas de tratamiento en TRAVERSE, y 0,37 L (0,44) después de 96 semanas de tratamiento en TRAVERSE.

## Discusión

El estudio TRAVERSE ha demostrado que dupilumab 300 mg cada 2 semanas a largo plazo se tolera bien y puede mantener las mejoras en la eficacia clínica hasta 148 semanas en pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave que habían participado en otros estudios de fase 2B y fase 3.

La exposición a largo plazo a dupilumab fue bien tolerada con un perfil de seguridad aceptable. El porcentaje y el número de pacientes con algún evento adverso relacionado con el tratamiento en TRAVERSE fueron similares a los observados en los estudios originales, y la seguridad fue coherente con el perfil de seguridad conocido de dupilumab.<sup>14-16</sup> Las tasas de incidencia de eventos adversos durante el tratamiento fueron más altas en los pacientes de P2b que recibieron dupilumab-dupilumab que en los que recibieron placebo-dupilumab, aunque se recomienda ser cautos a la hora de comparar los resultados de estos grupos a causa del desequilibrio de 4:1 en la asignación aleatorizada de pacientes que previamente habían recibido dupilumab en el estudio original en comparación con los que habían recibido placebo. En los pacientes de QUEST, las tasas de incidencia de eventos adversos durante el tratamiento en el grupo dupilumab-dupilumab fueron inferiores a las observadas

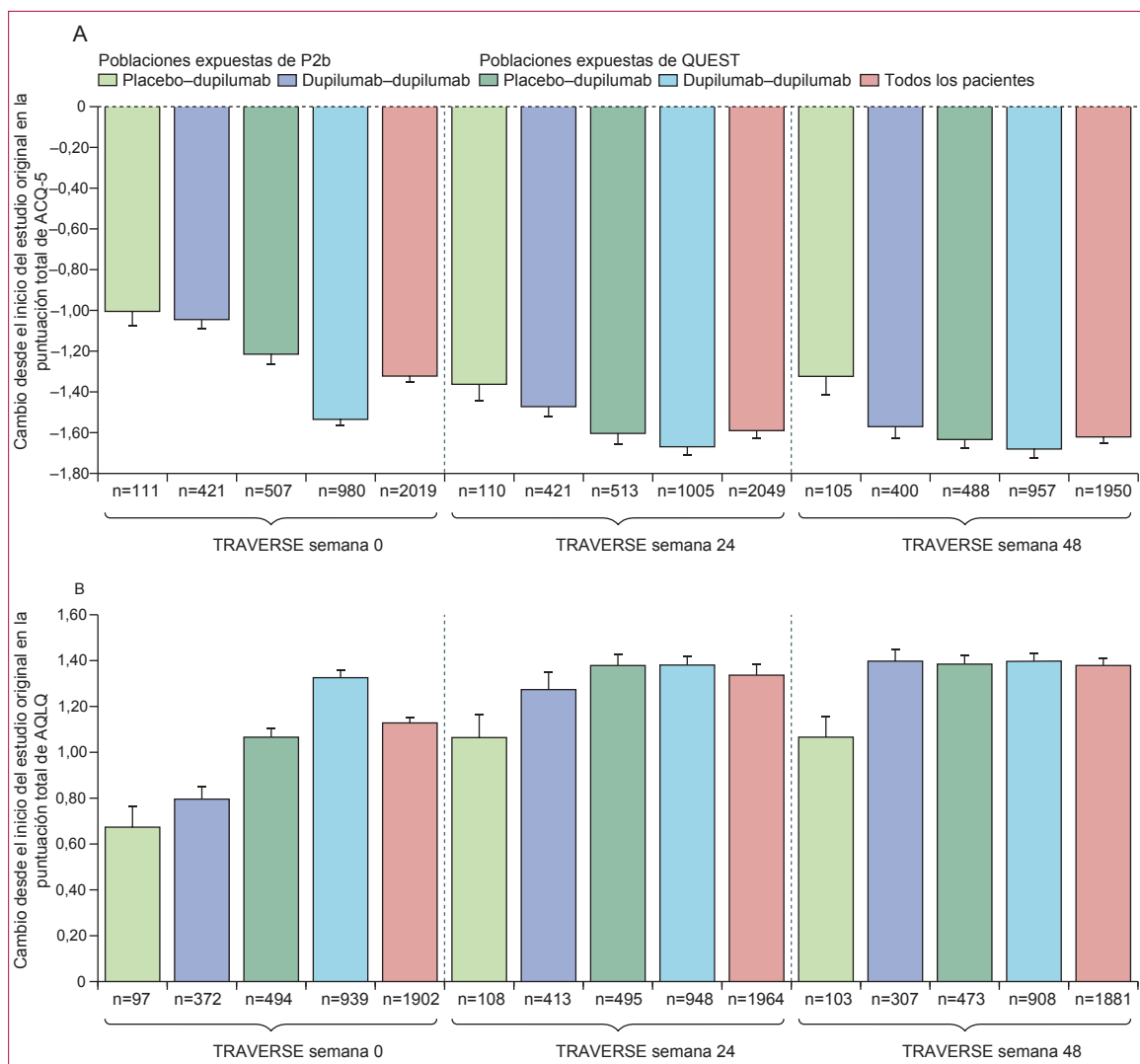


Figura 3: Control del asma y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes no dependientes de CEO procedentes de P2b y QUEST. Los datos son medias (EE). (A) Cambio desde los niveles iniciales del estudio original en la puntuación total de ACQ-5 en las semanas 0, 24 y 48 del estudio de extensión de etiqueta abierta y (B) cambio desde los niveles iniciales del estudio original en la puntuación global de AQLQ en las semanas 0, 24 y 48 del estudio de extensión de etiqueta abierta en las poblaciones generales expuestas de P2b y QUEST. Los pacientes de P2b no recibieron tratamiento en un período de entre 16 y 52 semanas antes de inscribirse en TRAVERSE. Los cuestionarios ACQ-5 y AQLQ fueron evaluados hasta la semana 48 únicamente a causa de la enmienda del protocolo. No había datos disponibles para todos los pacientes en todos los puntos temporales. ACQ-5 = cuestionario de control del asma de 5 preguntas. AQLQ = cuestionario de calidad de vida para el paciente con asma. P2b = DRI fase 2B.

con placebo-dupilumab. El porcentaje de pacientes en los grupos dupilumab-dupilumab que comunicaron eventos adversos durante el tratamiento fue similar en los distintos estudios (entre el 77,8 % en el grupo dupilumab-dupilumab de VENTURE y el 87,6 % en el grupo dupilumab-dupilumab de P2b) y estas cifras no fueron afectadas por la presencia o ausencia de AAF.

El aumento transitorio en la media de eosinófilos en sangre que se observó en un subgrupo de pacientes después de iniciados los estudios originales, se volvió a observar en el estudio de extensión en los pacientes procedentes de los grupos placebo de los estudios originales.<sup>15</sup> Sin embargo, hacia la semana 72 los recuentos de eosinófilos en sangre se redujeron gradualmente durante el estudio hasta llegar a cantidades inferiores a los valores iniciales en

el estudio original. Los recuentos de eosinófilos en sangre superiores a 3 Giga/L durante la extensión abierta fueron considerados eventos adversos del tratamiento incluso en casos asintomáticos; 29 (1,4 %) pacientes de P2b y QUEST y 12 (6,4 %) pacientes de VENTURE notificaron eosinofilia durante el tratamiento. La mayoría de estos pacientes no tuvieron síntomas clínicos asociados y no interrumpieron el tratamiento ni fueron retirados del mismo. En cinco pacientes, la eosinofilia se asoció a granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, estos pacientes tenían antecedentes clínicos que sugerían afecciones eosinofílicas sistémicas preexistentes, o bien recibieron ciclos de disminución progresiva de dosis de esteroides antes del evento adverso. No se ha establecido una asociación causal entre dupilumab y estas afecciones preexistentes. Se han descrito casos similares con otros

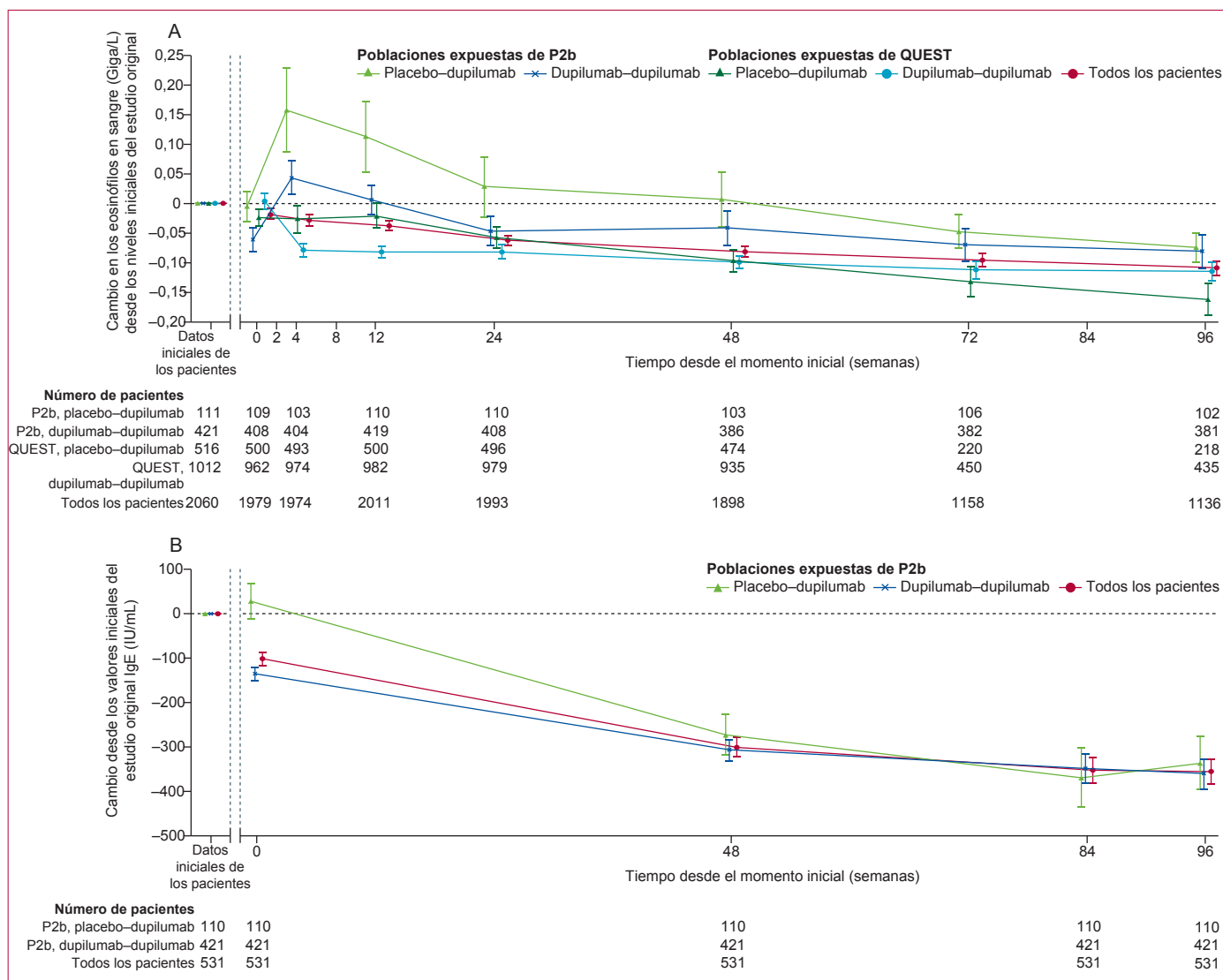


Figura 4: Biomarcadores inflamatorios de tipo 2 en pacientes no dependientes de corticosteroides orales de P2b y QUEST. Los datos son medias (EE). (A) Cambio desde los niveles iniciales del estudio original en eosinófilos en sangre hasta la semana 96 del estudio de extensión de etiqueta abierta en los pacientes expuestos en general de P2b y QUEST, y (B) cambio desde los niveles iniciales del estudio original en la IgE sérica total hasta la semana 96 del estudio de extensión de etiqueta abierta en los pacientes de la población expuesta general de P2b. La semana 0 representa el inicio de la extensión de etiqueta abierta. Los pacientes de P2b no recibieron tratamiento en un período de entre 16 y 52 semanas antes de inscribirse en TRAVERSE. P2b = DRI fase 2B.

tratamientos antiinflamatorios aprobados para el asma, <sup>19</sup>, en los cuales los pacientes asmáticos pueden presentar síndromes eosinofílicos sistémicos graves por lo general, pero no siempre, asociados con la reducción del tratamiento con CEO.

La exposición a largo plazo a dupilumab en pacientes no dependientes de CEO que habían participado en P2b y QUEST mostró que se mantuvo la eficacia clínica observada en los estudios originales, incluidas mejoras sostenidas en la función pulmonar y mejoras adicionales durante el tratamiento en el periodo de extensión abierto en la tasa anualizada de exacerbaciones (AER), el control del asma y la calidad de vida relacionada con la salud.<sup>14-16</sup>. Gracias a estas mejoras, una mayor proporción de pacientes no presentaron exacerbaciones y tuvieron un VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador normal. La presencia o ausencia de AAF no tuvo un efecto

clínicamente significativo en los parámetros de eficacia.

Además de la reducción gradual de eosinófilos en sangre, se observó que la exposición de largo plazo a dupilumab en pacientes no dependientes de CEO procedentes de P2b ocasionaba una reducción progresiva y continua en las concentraciones de IgE sérica total, compatible con las observaciones en dermatitis atópica.<sup>17</sup> Estudios anteriores sugieren que dupilumab es eficaz en pacientes asmáticos con un fenotipo alérgico.<sup>20</sup> Estos hallazgos corroboran el concepto de que dupilumab inhibe gradualmente el cambio de clase de los linfocitos B y la producción de IgE.<sup>11</sup>

Se mantuvo la eficacia en los subgrupos de pacientes no dependientes de CEO con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 (eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células por  $\mu\text{L}$  o FeNO  $\geq 25$  ppb) y en quienes recibían altas dosis de CEI<sup>18</sup> al inicio del estudio original, una población con enfermedad grave



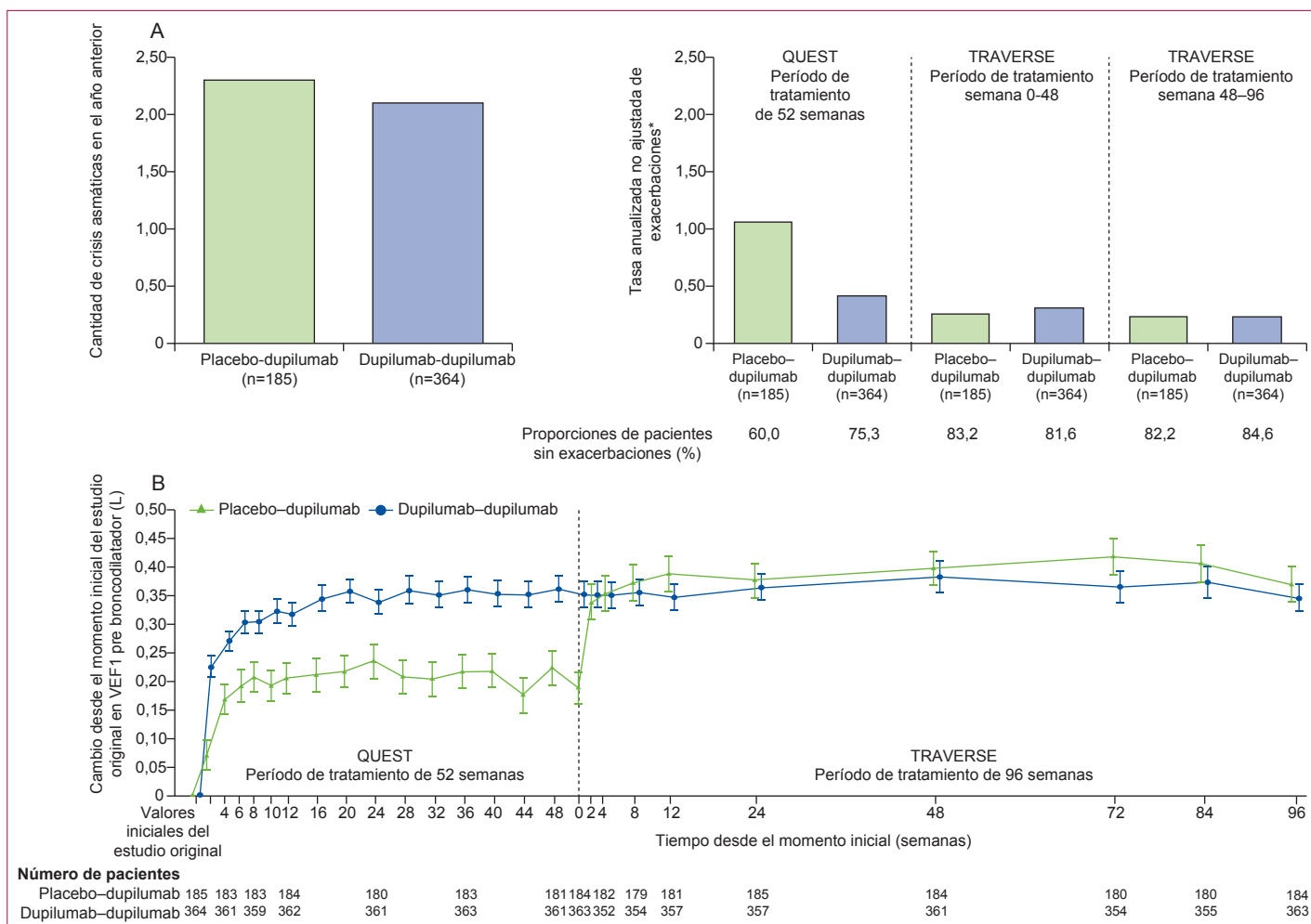


Figura 5: Tasas de exacerbación y función pulmonar en pacientes de QUEST con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 con seguimiento de hasta 148 semanas (A) Número de exacerbaciones el año anterior al estudio original y tasa de exacerbaciones durante los períodos de tratamiento del estudio original y del estudio de extensión de etiqueta abierta (media [DE]) y (B) cambio desde los valores iniciales del estudio original en VEF1 pre broncodilatador en pacientes de QUEST con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 con seguimiento durante 148 semanas (recibieron dupilumab durante 52 semanas durante QUEST y otras 96 semanas adicionales durante TRAVERSE; media [EE]). Un fenotipo inflamatorio de tipo 2 se definió como un valor de eosinófilos en sangre de 150 células por  $\mu\text{L}$  o más, o de FeNO de 25 ppb o más. Se evaluó la AER en la población expuesta global (casos observados). Se evaluó el VEF1 pre broncodilatador en la población expuesta global (casos observados) utilizando estadística descriptiva. La semana 0 representa el inicio de la extensión de etiqueta abierta. AER = tasa anualizada de exacerbaciones. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico. ppb = partes por mil millones. \*El número total de eventos que surgieron durante el período de tratamiento dividido por el número total de pacientes-año seguidos durante el período de tratamiento.

y no controlada. Al igual que en los estudios originales, la magnitud de las mejoras en la eficacia fue mayor en los pacientes con un fenotipo inflamatorio de tipo 2.<sup>15</sup> Anteriormente, niveles mayores de biomarcadores de asma inflamatoria de tipo 2 se asociaban con mayores tasas de exacerbación en pacientes con asma persistente no controlada,<sup>21,22</sup> y nuestros hallazgos se suman al cúmulo de conocimientos al mostrar que el tratamiento dirigido a la inflamación de tipo 2 preexistente puede jugar un papel esencial para mitigar sus consecuencias clínicas.

La eficacia durante el estudio original y el estudio de extensión abierto también se ha evaluado en pacientes con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 con seguimiento durante 148 semanas, definidos como pacientes de QUEST con un fenotipo inflamatorio de tipo 2 (como se ha definido anteriormente) que recibieron tratamiento continuo con

dupilumab durante 148 semanas. Esta subpoblación nos brinda la oportunidad de evaluar la exposición a dupilumab a largo plazo sin los factores de confusión de los abandonos o la duración diferencial de la exposición. Además, al enfocarse en pacientes con evidencia de inflamación de tipo 2, este análisis ha permitido evaluar dupilumab a largo plazo en la población que logró la mayor eficacia en el estudio original.<sup>15</sup> Dupilumab a largo plazo ha mostrado una reducción continuada de la tasa anualizada de exacerbaciones (AER) con cada año de tratamiento, lo que sugiere un efecto acumulativo en la inflamación y la susceptibilidad de exacerbaciones conforme aumenta la duración de la exposición. Las mejoras rápidas iniciales en el VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador que se observan en las 2 primeras semanas de dupilumab en QUEST<sup>15</sup> permanecieron estables durante las 148 semanas del tratamiento.

La seguridad fue consistente entre pacientes que recibieron placebo-dupilumab y dupilumab-dupilumab, incluidos los pacientes de P2b que no recibieron tratamiento durante 16 semanas o más, lo que sugiere que reiniciar el tratamiento con dupilumab en pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave no genera inconvenientes en cuanto a la seguridad. Asimismo, se observaron respuestas de eficacia clínica rápidas y sostenidas igual que en los estudios originales,<sup>14-16</sup> independientemente de si los pacientes iniciaron dupilumab en la extensión abierto o si reiniciaron dupilumab después de P2b.

Este estudio presenta algunas limitaciones. TRAVERGE fue diseñado como un estudio de extensión abierto de un solo brazo para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma. Todos los pacientes que participaron en este estudio recibieron 300 mg cada 2 semanas, mientras que en los estudios originales se utilizaron dosis de 200 mg y 300 mg cada 2 semanas o cada 4 semanas. Como no se observaron diferencias importantes en la seguridad y eficacia entre las dosis de los estudios originales,<sup>14, 15</sup> se escogió la dosis más alta para el estudio de extensión abierto con el fin de simplificar los procedimientos y la interpretación de los resultados. La exposición a esta dosis constituye la evaluación de seguridad más contundente. TRAVERGE no está diseñado para permitir comparaciones entre pacientes procedentes de diferentes estudios originales. Al igual que en cualquier estudio de extensión, los pacientes se inscribieron en TRAVERGE de manera voluntaria, y solo se permitió participar a los pacientes que ya habían completado el estudio original. Es posible que esta participación voluntaria haya introducido un sesgo, ya que se consideró que quienes respondieron al tratamiento activo en el estudio original eran más propensos a continuar en el estudio de extensión que aquellos que recibieron placebo. Además, hubo algunas diferencias en la cantidad de pacientes evaluados para los resultados de seguridad y eficacia y, para algunos análisis, sólo había disponibles datos hasta la semana 48.

El estudio de extensión abierto TRAVERGE muestra que el tratamiento con dupilumab a largo plazo durante 96 semanas es bien tolerado, con un perfil de seguridad compatible con los resultados de estudios más cortos y controlados con placebo de dupilumab para el asma. En resumen, el tratamiento con dupilumab durante un período de hasta 148 semanas sigue manteniendo la eficacia en pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave.

#### Colaboradores

MEW, LBF, JFM, IDP, AP, AB, HW, MC, NMN, YT, DL, GC, CD, HSP y KRC se encargaron de recopilar los datos. XM y MH fueron quienes accedieron a los datos y los verificaron. XM realizó los análisis estadísticos. YZ, AHK, YD, PJR, UK, FAK, LPM, MR, EL, NA y MH han contribuido a la concepción y el diseño del estudio. Todos los autores han participado en la interpretación de los datos, además de brindar opiniones esenciales y la aprobación final para la presentación, y se hacen responsables de la exactitud, completación y cumplimiento del protocolo de los datos y los análisis. Todos los autores han tenido total acceso a todos los datos y comparten la responsabilidad final de presentar este documento para su publicación. Todos los investigadores han firmado acuerdos de confidencialidad con los patrocinadores.

#### Conflicto de intereses

MEW declara percibir honorarios personales de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Equillium, Gala Therapeutics, Genentech, Genzyme, Mylan,

Novartis, Pulmatrix, ResTORbio, Regeneron Pharmaceuticals, Sentient Biotechnologies y Teva; y recibe subsidios y honorarios personales de GSK y Sanofi. LBF recibe subsidios a través de Asthma & Allergy Center, Bellevue, NE, EE. UU., de 3M, Aimmune, AstraZeneca, DBV Technologies, Genentech, Glenmark, GSK, Hofmann-La Roche, Novartis, Pearl, Sanofi y Teva; y ha prestado servicios de consultoría nacional para Sanofi. JFM ha prestado servicios de consultoría para AstraZeneca y Sanofi; ha percibido honorarios como disertante de Boehringer Ingelheim, GSK, Menarini, Novartis y Uriach; y ha recibido subsidios para investigación de Novartis. IDP declara que percibe honorarios como disertante de Aerocrine AB, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi y Teva; recibe pagos para la organización de acontecimientos educativos de AstraZeneca, GSK, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi y Teva; cobra honorarios de consultoría de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Circassia, Dey Pharma, Genentech, GSK, Knopp Biosciences, Merck, MSD, Napp Pharmaceuticals, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals, RespiVert, Sanofi, Schering-Plough y Teva; patrocinio de reuniones científicas internacionales de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Napp Pharmaceuticals, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi y Teva; y un subsidio para investigación de Chiesi. AP declara percibir subsidios, honorarios personales y respaldo no financiero de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Mundipharma y Teva; honorarios personales y respaldo no financiero de Menarini, Novartis y Zambon; y subsidios de Sanofi. AB declara haber recibido respaldo no financiero durante la realización del estudio de parte de GSK; en su rol de investigador en ensayos clínicos promocionados por Acceleron Pharma, Actelion, Galapagos, MSD, Nuvaira, Pulmonx, United Therapeutic and Vertex Pharmaceuticals; subsidios y honorarios personales de Boehringer Ingelheim; y honorarios personales de AstraZeneca, Chiesi, GSK, Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi. HW declara que presta servicios de consultoría y percibe viáticos y honorarios como disertante de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Sanofi y Takeda. MC declara que recibe respaldo para investigación de American Lung Association, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Patient-Centered Outcomes Research Institute, and Sanofi; además de prestar servicios de consultoría para 4D Pharma, Aviragen Therapeutics, Boston Scientific, Genentech, Nuvaira, Sanofi, Teva, Therabron Therapeutics, Theravance Biopharma, Vectura y Vida Pharma; honorarios como disertante de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Genentech, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi y Teva; y regalías de Elsevier. NMN declara que percibe honorarios como disertante de ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Glenmark, MSD, Novartis, Sanofi, Stallergenes Greer y Teva. YT ha prestado servicios de consultoría a AstraZeneca, Kyorin Pharmaceuticals y Sanofi. DL ha percibido fondos para investigación de Sanofi. CD declara percibir honorarios por viáticos y como disertante por parte de Allergy Therapeutics, ALK, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, HAL Allergy, Immunotek, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Stallergenes Greer, Takeda y Teva. KRC declara recibir subsidios y honorarios personales de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Genentech, Grifols, Kamada, Mereo BioPharma, Novartis, Roche y Sanofi; además de subsidios de Amgen, Baxter y GSK; y honorarios personales de GSK-Canadian Institutes of Health Research, cátedra de Respiratory Health Care Delivery en la University Health Network, y Merck. XM, AHK, PJR, UK, LPM, EL y MH trabajan en Sanofi y tienen acciones o participación en la empresa. YZ, YD, FAK, MR y NA son empleados y accionistas de Regeneron Pharmaceuticals. Todos los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Divulgación de datos

Los investigadores cualificados pueden solicitar el acceso a datos a nivel del paciente y documentos vinculados al estudio después de la publicación, incluido el informe del estudio clínico, el protocolo del estudio con cualquier enmienda, el formulario del informe de casos en blanco, el plan de análisis estadístico y especificaciones de conjuntos de datos. Los datos al nivel del paciente serán anónimos y los documentos del estudio serán expurgados para proteger la privacidad de los participantes del ensayo. Se puede encontrar más información sobre los criterios de divulgación de información de Sanofi, estudios elegibles y el proceso para solicitar acceso en línea.

Si desea obtener más información sobre los criterios de divulgación de datos de Sanofi visite <http://www.clinicalstudydatarequest.com/>

### Agradecimientos

Esta investigación fue patrocinada por Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals. MC percibe un subsidio de los Institutos Nacionales de Salud. La redacción médica y la ayuda editorial en la elaboración de este manuscrito estuvo a cargo de Jennifer L F Port, de Excerpta Medica, y fue financiada por Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals, de acuerdo con la guía de Buenas Prácticas de la Publicación. Agradecemos a los investigadores del estudio por sus contribuciones (pp. 3-7 del anexo). También agradecemos a Nora Crikelair de Regeneron Pharmaceuticals y a Colin Mitchell de Sanofi.

### Bibliografía

- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194–200.
- Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 454–62.
- Reed CE. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 543–48, quiz 549–50.
- Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770–78.
- Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1175–79.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–59.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57–65.
- Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. 2018. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> (consultado el 7 de mayo, 2021).
- Domingo Ribas C, Sogo Sagardia A, Prina E, Sicras Mainar A, Sicras Navarro A, Engroba Teijeiro C. Prevalence, characterization and costs of severe asthma in Spain (BRAVO 1). *Eur Respir J* 2020; 56: 4639.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 425–37.
- Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy* 2020; 75: 1188–204.
- Macdonald LE, Karow M, Stevens S, et al. Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 5147–52.
- Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 5153–58.
- Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–96.
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–85.
- Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 377–88.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2014. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf> (consultado el 7 de mayo, 2021).
- Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708–13.
- Corren J, Castro M, O’Riordan T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 516–26.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804–11.
- Wenzel S, Swanson B, Teper A, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations in periostin-high and periostin-low asthma patients. *Eur Respir J* 2016; 48: OA1798.