

Dupilumab per al tractament de l'asma greu no controlada

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

1 de gener de 2022

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartrolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Alba Prat, Clara Pérez-Mañá, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experts clínics externs: Concepció Cañete (Servei de Pneumologia de l'Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi), Xavier Muñoz (Servei de Pneumologia de l'Hospital Vall d'Hebron) i David Ramos (Servei de Pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido i Lucía Váñez.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dupilumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: dupilumab, asma, biològic.

Alguns drets reservats

©2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	6
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assaigs clínics.....	8
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	23
6. Avaluació de la seguretat.....	23
6.1. Esdeveniments adversos	23
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	25
6.3. Pla de gestió de riscos	26
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	26
8. Àrea econòmica.....	30
8.1. Cost del tractament	30
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	31
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	32
Bibliografia	38

1. Punts clau

- Dupilumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix al receptor de la interleucina 4 (IL-4R α), cosa que produeix la inhibició de la senyalització de l'IL-4 i de l'IL-13. Està indicat en el tractament de l'asma greu no controlada (AGNC) amb inflamació de tipus 2, caracteritzada per eosinofília i/o fracció d'òxid nítric exhalat (FeNO) elevada, en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys).
- S'administra per via subcutània i la seva posologia en l'asma consisteix en una dosi inicial de 400 mg seguida de 200 mg cada dues setmanes, excepte en pacients tractats amb corticoides orals (CO), dermatitis atòpica concomitant o nasosinusitis crònica amb poliposi nasal concomitant, en qui es recomana començar amb 600 mg i continuar amb 300 mg cada dues setmanes.
- L'eficàcia i seguretat de dupilumab en el tractament de l'asma s'ha avaluat en tres estudis pivot aleatoritzats, multicèntrics, de cegament doble, de grups paral·lels i controlats amb placebo (DRI12544, QUEST i VENTURE) i en un estudi d'extensió (TRAVERSE). Els pivot van estudiar principalment l'efecte de dupilumab en la millora de la funció pulmonar (DRI12544 i QUEST) i en la reducció de les exacerbacions (QUEST) i de la dosi de CO de manteniment (VENTURE).
- En pacients amb asma moderada o greu no controlada i antecedents d'exacerbacions, dupilumab va demostrar reduir la taxa anualitzada d'exacerbacions greus aproximadament un 50% respecte a placebo, amb una reducció absoluta de 0,4 esdeveniments per pacient i any, i millorar el volum expiratori forçat en el primer segon (FEV₁) entre 130 i 200 ml en 12 setmanes.
- En pacients amb asma greu en tractament diari amb CO, dupilumab va mostrar reduir la dosi de prednisona una mitjana d'un 28,2% i una mediana d'un 50% en 24 setmanes davant de placebo. Addicionalment, es van trobar diferències entre dupilumab i placebo en el percentatge de pacients que van aconseguir retirar el tractament amb prednisona.
- Les anàlisis dels subgrups segons el recompte basal d'eosinòfils a la sang i/o la FeNO basal de les variables principals van mostrar millores de més magnitud en els pacients amb biomarcadors elevats que en la població per intenció de tractar.
- En les variables secundàries de control de l'asma i qualitat de vida, en general hi va haver diferències no clínicament rellevants entre dupilumab i placebo.
- En l'estudi TRAVERSE, l'eficàcia de dupilumab en asma va ser similar a l'observada en els estudis pivots i es va mantenir fins la setmana 96.
- Les reaccions adverses de dupilumab descrites a la fitxa tècnica són, com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), la conjuntivitis, l'herpes oral, l'eosinofília, la conjuntivitis al·lèrgica, l'artràlgia i les reaccions en el lloc d'injecció (inclou eritema, edema, prurit, dolor i tumefacció). Els trastorns ocular i l'herpes oral es van produir predominantment en els estudis de dermatitis atòpica.
- El finançament de dupilumab en asma està restringit a pacients amb ≥ 300 eosinòfils/ μ L; o FeNO ≥ 50 ppb/ μ L; o ≥ 150 i < 300 eosinòfils/ μ L i ≥ 3 exacerbacions greus durant l'últim any, o ≥ 2 exacerbacions greus que va requerir hospitalització durant l'últim any o ús crònic de CO.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'asma greu no controlada (AGNC) es defineix com la malaltia que persisteix mal controlada tot i rebre tractament amb una combinació d'un corticoide inhalat (CI) a dosis elevades i un agonista beta-2-adrenèrgic de llarga durada (LABA, de l'anglès long acting beta 2 agonist) durant l'últim any, o amb corticoides orals (CO) durant al menys sis mesos del mateix període. La manca de control s'objectiva mitjançant qualsevol de les característiques següents:

- Una puntuació en l'Asthma Control Test (ACT) < 20 o en l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5.
- ≥ 2 exacerbacions greus o haver rebut ≥ 2 cicles de CO de ≥ 3 dies cadascun durant l'últim any.
- ≥ 1 hospitalització per exacerbació greu durant l'últim any.
- Limitació crònica del flux aeri (volum expiratori forçat en el primer segon [FEV₁]/capacitat vital forçada [FVC] < 70% o FEV₁ < 80%) després d'un tractament adequat (sempre que el millor FEV₁ sigui > 80%).¹

S'estima que la prevalença de l'AGNC és del 3 al 4% de la població asmàtica.¹

El 50% dels pacients amb asma greu presenten inflamació de tipus 2 (T2).² Es considera que un pacient tractat amb CI a dosis altes o CO diàriament pot presentar inflamació refractària T2 si compleix un o més dels criteris següents:

- ≥ 150 eosinòfils/ μ L a la sang.
- Fracció d'òxid nítric exhalat (FeNO) ≥ 20 ppb/ μ L.
- $\geq 2\%$ eosinòfils a l'esput.
- Asma clínicament induïda per al·lèrgens.^{1,2}

Ja que els CO habitualment suprimeixen els biomarcadors d'inflamació T2, aquestes proves s'han de realitzar si és possible abans de començar un tractament amb CO o quan el pacient estigui tractat amb la dosi més baixa possible de CO.^{1,2} S'ha de considerar la determinació dels eosinòfils a la sang i de la FeNO almenys tres vegades abans de descartar la inflamació T2.

D'altra banda, l'AGNC es pot classificar en fenotips que comporten un tractament diferencial i tenen implicacions pronòstiques.¹ Dins de l'asma amb inflamació T2 s'inclouen els fenotips al·lèrgic i eosinofílic, els quals acostumen a mostrar cert grau de superposició.

Taula 1. Característiques dels fenotips de l'asma greu no controlada amb inflamació de tipus 2¹

Fenotip	Característiques clíniques	Biomarcadors
Al·lèrgic	Síntomes al·lèrgics Sensibilitat a al·lèrgen	IgE específica Citocines Th2 Periostina Eosinòfils i neutròfils a l'esput
Eosinofílic	Nasosinusitis crònica i pòlips nasals Malaltia respiratòria exacerbada per l'àcid acetilsalicílic Corticoddependent o insensible a corticoides	Eosinòfils a la sang i a l'esput IL-5 Cisteinil-leucotriens

IL: interleucina; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; T2: tipus 2.

2.2. Tractament de la malaltia

D'acord amb la definició d'AGNC, els pacients no estan controlats amb un tractament de manteniment corresponent amb l'esglauó 5 de l'algorisme de la Guia española para el manejo del asma (GEMA)¹ o amb els esglaons 4 o 5 de l'algorisme de la Global initiative for asthma (GINA)². El tractament manteniment en aquests esglaons es correspon amb una combinació d'un CI a dosis altes i un LABA, a la qual es poden afegir altres medicaments, com ara un antagonista dels receptors de leucotriens (ARLT), el bromur de tiotropi (TIO), un anticòs monoclonal o un corticoide sistèmic. D'anticòs monoclonals actualment n'hi ha cinc autoritzats: omalizumab per a l'asma al·lèrgica (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab i benralizumab per a l'asma eosinofílica (antivía de la interleucina [IL] 5) i dupilumab per a l'asma amb inflamació T2 (antireceptor de l'IL-4).³

En aquest informe només s'avalua dupilumab. L'avaluació de la resta de biològics per al tractament de l'AGNC en pacients adults es pot consultar al [web del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut](#).

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques de dupilumab

Principi actiu ⁴	Dupilumab
Nom comercial ⁴	Dupixent®
Laboratori ⁴	Sanofi-Aventis Group
Presentacions ⁴	200 mg solució injectable en ploma precarregada* 300 mg solució injectable en ploma o xeringa precarregada
Excipients de declaració obligatòria ³	Acetat de sodi trihidrat i sacarosa
Codi ATC ⁴	D11AH05
Procediment d'autorització ⁵	Centralitzat
Condicions de dispensació ⁶	Hospitalària sense cupó precinte
Indicació avaluada i data d'autorització CE ^{4,7}	Tractament de manteniment addicional de l'asma greu amb inflamació de tipus 2, caracteritzada per eosinofília i/o FeNO elevada, en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) que no estan adequadament controlats amb un CI a dosis altes i un altre medicament per al tractament de manteniment (06/05/2019).
Indicació finançada i data d'alta ⁸	Finançament restringit a pacients amb: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 300 eosinòfils/μL o - FeNO ≥ 50 ppb/μL o - ≥ 150 i < 300 eosinòfils/μL i <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 3 exacerbacions greus durant l'últim any o ○ ≥ 2 exacerbacions greus que van requerir hospitalització durant l'últim any o ○ ús crònic de corticoides orals. (01/01/2022)
Altres indicacions	Tractament de la dermatitis atòpica de moderada a greu en pacients adults que són candidats a tractament sistèmic. ^{#4} Finançament restringit a pacients greus amb EASI ≥ 21, PGA ≥ 3, BSA ≥ 10% i refractaris a medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria en qui l'ús de ciclosporina estigui contraindicat. ⁸ Condicions especials de finançament: protocol farmacoclínic, esquema de pagament per resultats. ⁹ Tractament de la dermatitis atòpica de moderada a greu en pacients adolescents (≥ 12 anys) que són candidats a tractament sistèmic. ⁴ Finançament restringit a pacients amb EASI ≥ 21, refractaris a medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria en qui l'ús de ciclosporina estigui contraindicat. ⁸ Condicions especials de finançament: protocol farmacoclínic.

	<p>Tractament de la dermatitis atòpica greu en infants de 6 a 11 anys que són candidats a tractament sistèmic.⁴ Finançament restringit a pacients amb EASI \geq 21, refractaris a medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria en qui l'ús de ciclosporina estigui contraindicat.⁸ Condicions especials de finançament: protocol farmacoclínic.</p> <p>Tractament addicional als corticoides intranasals dels pacients adults amb nasosinusitis crònica amb poliposi nasal greu no controlada amb corticoides sistèmics i/o cirurgia.⁴ Indicació no finançada.⁸</p>
Mecanisme d'acció ^{10,11}	Dupilumab és un anticòs monoclonal humà recombinant que s'uneix específicament a la subunitat alfa del receptor de la interleucina 4 (IL-4R α), cosa que produeix la inhibició de la senyalització de l'IL-4 i l'IL-13. Mitjançant la seva unió a l'IL-4R α , l'IL-4 i l'IL-13 intervien en respostes immunes de tipus 2, les quals estan implicades en la dermatitis atòpica, l'asma, la nasosinusitis crònica amb poliposi nasal i altres malalties al·lèrgiques.
Posologia i forma d'administració ⁴	<p>Pacients amb asma greu en tractament amb CO, pacients amb asma greu i dermatitis atòpica de moderada a greu, pacients amb asma greu i nasosinusitis crònica amb poliposi nasal greu: 600 mg seguit de 300 mg/2 set.</p> <p>Resta de pacients: 400 mg seguit de 200 mg/2 set.</p> <p>S'administra per via subcutània i és possible l'autoadministració.</p> <p>Els pacients en tractament amb CO poden reduir gradualment la dosi un cop responguin a dupilumab.</p> <p>La necessitat de continuar amb el tractament s'ha d'avaluar al menys un cop a l'any, en funció del nivell de control de la malaltia.</p>
Població especials en la indicació avaluada ⁴	<p><u>Pacients d'edat avançada (\geq 65 anys):</u> no es requereix un ajust de la dosi.</p> <p><u>Insuficiència renal:</u> no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència real lleu o moderada. Es disposa de dades limitades en pacients amb insuficiència renal greu.</p> <p><u>Insuficiència hepàtica:</u> no es disposa de dades en pacients amb insuficiència hepàtica.</p> <p><u>Població pediàtrica:</u> no s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en infants amb asma greu menors de 12 anys. No hi ha dades disponibles.</p>
Fertilitat, embaràs i lactància ⁴	<p><u>Embaràs:</u> només s'ha de fer servir durant l'embaràs si el benefici potencial justifica el risc potencial per al fetus.</p> <p><u>Lactància:</u> s'ha de decidir si és necessari interrompre la lactància o el tractament.</p> <p><u>Fertilitat:</u> els estudis en animals van mostrar que no es produïa deteriorament de la fertilitat.</p>

CE: Comissió Europea; BSA: superfície corporal (de l'anglès *Body Surface Area*); CI: corticoide inhalat; CO: corticoides orals; FeNO: fracció d'òxid nítric exhalat; EASI: Eczema Area and Severity Score; PGA: Physician's Global Assessment; set.: setmanes.

*200 mg xeringa: no comercialitzada

#L'avaluació de dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica en pacients adults es pot consultar al [web del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut](#).

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

4. Evidència disponible

Es va dur a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de juny de 2020. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de dupilumab per al tractament l'AGNC en pacients adults provenia de tres estudis pivot, un estudi d'extensió i una metanàlisi en xarxa independent. Amb data d'1 de gener de 2022 es va fer una nova cerca bibliogràfica i es va afegir la informació que constava en la fitxa tècnica sobre l'estudi TRAVERSE.

Estudis pivots:

- **DRI12544** (NCT01854047): estudi fase 2b de 24 setmanes que va avaluar l'eficàcia de dupilumab en la millora de la funció pulmonar davant de placebo (PBO), en pacients amb asma moderada o greu no controlada i antecedents d'exacerbacions.^{12,13}
- **QUEST** (NCT02414854): estudi fase 3 de 52 setmanes que va avaluar l'eficàcia de dupilumab en la millora de la funció pulmonar i en la reducció de les exacerbacions davant de PBO, en pacients amb asma moderada o greu no controlada i antecedents d'exacerbacions.^{12,14}
- **VENTURE** (NCT02528214): estudi fase 3 de 24 setmanes que va avaluar l'eficàcia de dupilumab en la reducció de la dosi de CO de manteniment davant de PBO, en pacients amb asma greu no controlada.^{12,15}

Estudi d'extensió:

- **TRAVERSE** (NCT02134028 i NCT03620747 [continuació]): estudi obert d'un sol braç en què es van incloure pacients que havien completat un estudi de dupilumab en l'asma.^{4,12,16,17}

En l'informe es reflecteixen les dades de l'European Public Assessment Report (EPAR) en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

Metanàlisi en xarxa independent:

- **Iftikhar et al. 2018**: metanàlisi que compara l'eficàcia de benralizumab, dupilumab, lebrikizumab, mepolizumab, reslizumab i tralokinumab en el tractament de l'asma eosinofílica.¹⁸

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics de dupilumab en el tractament de l'asma

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variabls avaluades en l'informe
DRI12544	<p>ACA (1:1:1:1:1), fase 2b, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: recompte basal d'eosinòfils ($\geq 300/\mu\text{L}$, 200-299/μL o $< 200/\mu\text{L}$) i país</p> <p>Durada: 24 set. de tractament + 16 set. de seguiment</p>	<p>N = 776</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Asma persistent</p> <p>Tractament amb un CI a dosis mitjanes o altes (fluticasona propionat $\geq 500 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ o equivalent) i un LABA</p> <p>Puntuació ACQ-5 $\geq 1,5$</p> <p>FEV₁ pre-BD 40-80%</p> <p>≥ 1 exacerbació que va requerir l'ús de corticoides sistèmics o hospitalització o visita a urgències durant l'últim any</p> <p>No haver rebut anteriorment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoides sistèmics durant els 28 dies previs ($> 10 \text{ mg}/\text{dia}$ de prednisona o equivalent) - Dupilumab - Omalizumab durant els 130 dies previs - Un altre biològic durant els 6 mesos previs o durant el temps equivalent a 5 semivides d'eliminació <p>Medicaments concomitants prohibits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoides sistèmics (excepte per al tractament de les exacerbacions) - Altres biològics diferents de dupilumab 	<p>Dupilumab sc 300 mg/2 set. N = 157</p> <p>Dupilumab sc 200 mg/2 set. N = 150</p> <p>Dupilumab sc 300 mg/4 set. N = 157</p> <p>Dupilumab sc 200 mg/4 set. N = 154</p>	PBO sc N = 158	<p>Principal: FEV₁ a la set. 12 en la població ITT</p> <p>Secundàries no ajustades per multiplicitat:</p> <p>Taxa anualitzada d'exacerbacions greus durant 24 set. en la població ITT</p> <p>ACQ-5 a la set. 24 en la població ITT</p> <p>AQLQ a la set. 24 en la població ITT</p>

QUEST	<p>ACA (2:2:1:1), fase 3, multicèntric, CD, de grups paral·lels, controlat amb PBO i de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: edat (< 18 anys o ≥ 18 anys), recompte basal d'eosinòfils (≥ 300/μL o < 300/μL), dosi basal de CI (mitjana o alta) i país</p> <p>Durada: 52 set. de tractament + 12 set. de seguiment</p>	<p>N = 1.902 (12-17 anys: 107)</p> <p>Edat ≥ 12 anys</p> <p>Asma persistent</p> <p>Tractament amb un CI a dosis mitjanes o altes (fluticasona propionat ≥ 500 μg/24 h o equivalent) i 1-2 medicaments de manteniment</p> <p>Puntuació ACQ-5 ≥ 1,5</p> <p>FEV₁ pre-BD ≤ 80% en adults i ≤ 90% en adolescents</p> <p>≥ 1 exacerbació que va requerir l'ús de corticoides sistèmics o hospitalització o visita a urgències durant l'últim any</p> <p>No haver rebut anteriorment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoides sistèmics durant el mes previ o durant el temps equivalent a 5 semivides d'eliminació - Dupilumab - Omalizumab durant els 130 dies previs - Un altre biològic durant els 2 mesos previs o durant el temps equivalent a 5 semivides d'eliminació <p>Medicaments concomitants prohibits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoides sistèmics (excepte per al tractament de les exacerbacions) - Altres biològics diferents de dupilumab 	<p>Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/2 set. N = 633</p> <p>Dupilumab sc 400 mg seguit de 200 mg/2 set. N = 631</p>	<p>PBO sc de dupilumab 300 mg N = 321</p> <p>PBO sc de dupilumab 200 mg N=317</p>	<p>Coprimàries:</p> <p>Taxa anualitzada d'exacerbacions greus durant 52 set. en la població ITT</p> <p>FEV₁ a la set. 12 en la població ITT</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat:</p> <p>Taxa anualitzada d'exacerbacions greus durant 52 set. en els pacients amb ≥ 150, ≥ 300 i <300 eosinòfils/μL</p> <p>FEV₁ a la set. 12 en els pacients amb ≥ 150, ≥ 300 i > 300 eosinòfils/μL</p> <p>ACQ-5 a la set. 24 en la població ITT</p> <p>AQLQ a la set. 24 en la població ITT i en els pacients amb ≥ 300 eosinòfils/μL</p> <p>Secundàries no ajustades per multiplicitat:</p> <p>ACQ-5 a la set. 52 en la població ITT</p> <p>AQLQ a la set. 52 en la població ITT</p>
-------	--	---	---	---	---

VENTURE	<p>ACA (1:1), fase 3, multicèntric, CD, controlat amb PBO i de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: dosi optimitzada de CO (≤ 10 mg/24 h o > 10 mg/24 h) i país</p> <p>Fases:</p> <p>Optimització dosi CO: fins a 10 set. de durada. Establiment de la dosi més petita de CO necessària per mantenir el control</p> <p>Inducció: set. 1 a 4. Aleatorització 1:1 a dupilumab o PBO i manteniment de la dosi de CO optimitzada</p> <p>Reducció: set. 5 a 20. Disminució de la dosi de CO segons un algorisme predefinit</p> <p>Manteniment: set. 21 a 24. Manteniment de la dosi de CO reduïda</p> <p>Seguiment: set. 25 a 36</p>	<p>N = 210 (12-17 anys: 3)</p> <p>Edat ≥ 12 anys</p> <p>Asma persistent</p> <p>Tractament amb un CI a dosis altes (fluticasona propionat > 500 μg/24 h o equivalent) i 1-2 medicaments de manteniment</p> <p>Tractament de manteniment amb corticoides sistèmics (5-35 mg/dia prednisona o equivalent) durant els últims 6 mesos</p> <p>FEV₁ pre-BD $\leq 80\%$ en adults i $\leq 90\%$ en adolescents</p> <p>No haver rebut anteriorment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab - Omalizumab durant els 130 dies previs - Altre biològic durant els 3 mesos previs o durant el temps equivalent a 5 semivides d'eliminació <p>Medicaments concomitants prohibits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altres biològics diferents de dupilumab 	Dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/2 set. N = 103	PBO sc N = 107	<p>Principal: reducció en la dosi de CO a la set. 24 en la població ITT</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat:</p> <p>Pacients amb una reducció $\geq 50\%$ en la dosi de CO a la set. 24 en la població ITT</p> <p>Pacients amb una dosi de prednisona < 5 mg/d a la set. 24 en la població ITT</p> <p>Pacients que van aconseguir la dosi més baixa possible de CO a la set. 24 en la població ITT</p> <p>Pacients sense necessitat de CO a la set. 24 en la població ITT</p> <p>Secundàries no ajustades per multiplicitat:</p> <p>Taxa anualitzada d'exacerbacions greus durant 24 set. en la població ITT</p> <p>FEV₁ a la set. 24 en la població ITT</p> <p>ACQ-5 a la set. 24 en la població ITT</p>
TRAVERSE	<p>AC, multicèntric, obert, d'un sol braç</p> <p>Durada: fins a 3 anys</p>	<p>N = 2.282 (12-17 anys: 89)</p> <p>Pacients que van completar un estudi de dupilumab en l'asma</p>	<p>Pacients procedents de l'estudi DRI12544: dupilumab sc 600 mg seguit de 300 mg/2 set.</p> <p>Pacients procedents d'altres estudis: dupilumab 300 mg/2 set.</p>	-	<p>Principal: pacients amb EA</p> <p>Secundàries:</p> <p>Taxa d'exacerbacions</p> <p>FEV₁</p> <p>Reducció en la dosi de CO</p>

AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; BD: broncodilatador; CD: cegament doble; CI: corticoides inhalats; CO: corticoides orals; EA: esdeveniment advers; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; ITT: intenció de tractar; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; PBO: placebo; sc: subcutani; set.: setmana/setmanes.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 4. Variables dels assaigs clínics de dupilumab en el tractament de l'asma

Variable	Descripció
Taxa d'exacerbacions greus	Incidència d'exacerbacions asmàtiques greus per pacient en un període de temps determinat Una exacerbació asmàtica greu es defineix com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies, o hospitalització o visita a urgències amb ús de corticoides sistèmics
FEV ₁	Canvi absolut en el volum expiratori forçat en el primer segon prebroncodilatador respecte al basal
ACQ-5	Canvi en la puntuació de l'Asthma Control Questionnaire de 5 ítems respecte a la basal Rang: 0-6. ¹⁹ Les puntuacions més altes indiquen menys control (bon control: < 1 ; mal control: > 1) ²⁰ MCID: 0,5 punts ¹⁹
AQLQ	Canvi en la puntuació de l'Asthma Quality of Life Questionnaire respecte a la basal Rang: 1-7. Les puntuacions més altes indiquen més qualitat de vida ²¹ MCID: 0,5 punts ²¹
Reducció en la dosi de CO	Percentatge de reducció de la dosi de corticoides orals respecte a la basal, mantenint el control de l'asma

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CO: corticoides orals; FEV₁: volum expiratori forçat en el primer segon; MCID: mínima diferència clínicament rellevant.

Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques basals demogràfiques i de la malaltia estaven ben balancejades entre els grups dins de cada assaig.

Taula 5. Característiques dels pacients inclosos en els assaigs clínics de dupilumab en el tractament de l'asma

	DRI12544	QUEST	VENTURE
Dosi alta de CI basal (fluticasona propionat > 500 µg/24 h), % pacients	51%	51,5%	100%
Dosi CO basal (mg prednisona/dia), mitjana (DE)	-	-	Preoptimització: 11,81 (6,12) Optimitzada: 11,26 (6,12)
Puntuació ACQ-5, mitjana (DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuació AQLQ, mitjana (DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Nombre d'exacerbacions* durant l'últim any, mitjana (DE)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Nombre d'exacerbacions que van requerir hospitalització o visita a urgències durant l'últim any, mitjana (DE)	nd	0,69 (1,34)	1,02 (1,62)
Recompte basal d'eosinòfils (cèl·lules/µL), mitjana (DE)	347,46 (427,59)	360 (366)	350 (310)
≥ 150 eosinòfils/µL, % pacients	77,8% ⁴	71,4%	71,4%
≥ 300 eosinòfils/µL, % pacients	41,9%	43,7%	42,4%
FeNO basal (ppb), mitjana (DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
≥ 25 ppb, % pacients	49,9% ⁴	49,6%	54,3%
≥ 50 ppb, % pacients	21,6% ⁴	20,5%	25,2%
IgE basal (UI/ml), mitjana (DE)	435 (754)	432 (747)	431 (776)

Antecedents de dermatitis atòpica, % pacients	10%	10,3%	10%
Antecedents de poliposi nasal, % pacients	16%	23,1%#	34%

ACQ: Asthma Control Questionnaire; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; DE: desviació estàndard; FeNO: fracció d'òxid nítric exhalat; IgE: immunoglobulina E; nd: no disponible.

*Exacerbacions que van requerir l'ús de corticoides sistèmics o hospitalització o visita a urgències (criteri d'inclusió).

#Poliposi nasal o nasosinusitis crònica.

Resultats

A continuació es mostren els resultats obtinguts amb PBO i amb dupilumab administrat cada dues setmanes de les variables referides en la taula 3 i dels subgrups que s'han considerat més rellevants per a l'avaluació. Tret que s'indiqui el contrari, les variables secundàries estaven ajustades per multiplicitat.

Taula 6. Resultats en exacerbacions dels assaigs clínics de dupilumab en el tractament de l'asma

	Taxa anualitzada d'exacerbacions greus				
	PBO	Dupilumab	Raó de taxes dupilumab/PBO (IC 95%); p	Reducció absoluta del risc	Reducció relativa del risc
DRI12544					
Població ITT (N = 776) Variable secundària no ajustada per multiplicitat	(N = 158) 0,897	200 mg/2 set. (N = 150): 0,269	0,300 (0,159 a 0,565); 0,0002	0,629	70,0%
		300 mg/2 set. (N = 157): 0,265	0,295 (0,159 a 0,546); 0,0001	0,632	70,5%
≥ 300 eosinòfils/μL (N = 325) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 68) 1,044	200 mg/2 set. (N = 65): 0,300	0,288 (0,109 a 0,757); 0,0116	0,744	71,2%
		300 mg/2 set. (N = 64): 0,201	0,193 (0,067 a 0,559); 0,0024	0,843	80,7%
< 300 eosinòfils/μL (N = 451) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 90) 0,779	200 mg/2 set. (N = 85): 0,253	0,324 (0,141 a 0,756); 0,0081	0,526	67,6%
		300 mg/2 set. (N = 93): 0,313	0,401 (0,192 a 0,839); 0,0152	0,466	59,9%
QUEST					
Població ITT (N = 1.902) Variable coprimària	(N = 317) 0,871	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 631): 0,456	0,523 (0,413 a 0,662); < 0,0001	0,415	47,7%
		600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 633): 0,524	0,540 (0,430 a 0,680); < 0,0001	0,446	46,0%
≥ 150 eosinòfils/μL (N = 1.358) Variable secundària	(N = 232) 1,007	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 437): 0,445	0,442 (0,337 a 0,581); < trav0,0001*	0,561	55,8%
		600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 452): 0,434	0,402 (0,307 a 0,526); < 0,0001	0,647	59,8%
≥ 300 eosinòfils/μL (N = 831)	(N =	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 264):	0,342	0,711	65,8%

	Taxa anualitzada d'exacerbacions greus				
	PBO	Dupilumab	Raó de taxes dupilumab/PBO (IC 95%); p	Reducció absoluta del risc	Reducció relativa del risc
Variable secundària	148) 1,081	0,370	(0,244 a 0,480); < 0,0001*		
	(N = 142) 1,236	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 277): 0,403	0,326 (0,234 a 0,454); < 0,0001	0,833	67,4%
< 300 eosinòfils/ μ L (N = 1.069) Variable secundària	(N = 169) 0,675	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 366): 0,512	0,759 (0,548 a 1,052); 0,0975*	-	-
	(N = 178) 0,732	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 356): 0,610	0,834 (0,608 a 1,144); 0,2599	-	-
FeNO < 25 ppb (N = 935) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 149) 0,693	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 325): 0,521	0,752 (0,541 a 1,046); nd	-	-
	(N = 144) 0,748	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 317): 0,593	0,792 (0,572 a 1,098); nd	-	-
FeNO \geq 25 a 50 ppb (N = 554) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 91) 0,925	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 180): 0,358	0,386 (0,243 a 0,616); nd	0,567	61,4%
	(N = 97) 1,045	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N=186): 0,462	0,442 (0,282 a 0,693); nd	0,583	55,8%
FeNO \geq 50 ppb (N = 389) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 71) 1,057	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 119): 0,326	0,308 (0,183 a 0,519); nd	0,731	69,2%
	(N = 75) 1,274	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 124): 0,388	0,305 (0,188 a 0,494); nd	0,886	69,5%
< 150 eosinòfils/ μ L i FeNO < 25 ppb (N = 374) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 55) 0,58	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N=139): 0,56	0,97 (nd); nd	-	-
	(N = 52)	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 128):	1,33	-	-

	Taxa anualitzada d'exacerbacions greus				
	PBO	Dupilumab	Raó de taxes dupilumab/PBO (IC 95%); p	Reducció absoluta del risc	Reducció relativa del risc
	0,63	0,84	(nd); nd		
< 150 eosinòfils/μL i FeNO \geq 25 ppb (N = 160) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 28) 0,35	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 29): 0,21	0,60 (nd); nd	-	-
	(N = 51) 0,73	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 52): 0,47	0,64 (nd); nd	-	-
\geq 150 eosinòfils/μL i FeNO < 25 ppb (N = 560) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 94) 0,78	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 185): 0,52	0,67 (nd); nd	-	-
	(N = 92) 0,86	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 189): 0,46	0,53 (nd); nd	-	-
\geq 150 eosinòfils/μL i FeNO \geq 25 ppb (N = 782) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 134) 1,16	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 248): 0,37	0,32 (nd); nd	-	-
	(N=142) 1,20	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N=258): 0,42	0,35 (nd); nd	-	-
VENTURE					
Població ITT (N = 210) Variable secundària no ajustada per multiplicitat	(N = 107) 1,597	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 103): 0,649	0,407 (0,263 a 0,630); < 0,0001	0,948	59,3%

IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; FeNO: fracció d'òxid nítric exhalat; nd: no disponible; PBO: placebo; set.: setmanes.

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu la taula S1 del [suplement de la publicació de l'estudi QUEST](#)).

En els pacients adolescents inclosos en l'estudi QUEST (n=107), la taxa anualitzada d'exacerbacions greus en el grup dupilumab 200 mg va ser de 0,191 i en el grup PBO corresponent de 0,356. No es van observar diferències entre dupilumab 300 mg i PBO.

Taula 7. Resultats en funció pulmonar dels assaigs clínics de dupilumab en el tractament de l'asma

	FEV ₁ (ml), LSM		
	PBO	Dupilumab	Diferència dupilumab vs. placebo (IC 95%); p
DRI12544			
Set. 12			
Població ITT (N = 776) Variable principal	(N = 158) 120	200 mg/2 set. (N = 150): 310	200 (110 a 280); < 0,0001
		300 mg/2 set. (N = 157): 280	160 (80 a 250); 0,0002
≥ 300 eosinòfils/μL (N = 325) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 68) 180	200 mg/2 set. (N = 65): 430	260 (110 a 400); 0,0008
		300 mg/2 set. (N = 64): 390	210 (60 a 360); 0,0063
< 300 eosinòfils/μL (N = 451) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 90) 100	200 mg/2 set. (N = 85): 250	150 (40 a 250); 0,0057
		300 mg/2 set. (N = 93): 220	120 (10 a 220); 0,0262
QUEST			
Set. 12			
Població ITT (N = 1.902) Variable coprimària	(N = 317) 180	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 631): 320	140 (80 a 190); < 0,0001
	(N = 321) 210	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 633): 340	130 (80 a 180); < 0,0001
≥ 150 eosinòfils/μL (N = 1.358) Variable secundària	(N = 232) 180	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 437): 360	170 (110 a 230); < 0,0001*
	(N = 237) 220	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 452): 370	150 (90 a 210); < 0,0001
≥ 300 eosinòfils/μL (N = 831) Variable secundària	(N = 148) 210	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 264): 430	210 (130 a 290); < 0,0001*
	(N = 142) 220	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 277): 470	240 (160 a 320); < 0,0001
< 300 eosinòfils/μL (N = 1.069) Variable secundària	(N = 169) 150	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 366): 230	80 (10 a 150); 0,0242*
	(N = 178) 180	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 356): 220	40 (-30 a 110); 0,2511*
FeNO < 25 ppb (N = 910) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 149) 150	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 325): 200	50 (-20 a 120); nd

	FEV ₁ (ml), LSM		
	PBO	Dupilumab	Diferència dupilumab vs. placebo (IC 95%); p
	(N = 144) 200	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 317): 230	30 (-40 a 100); nd
FeNO ≥ 25 a 50 ppb (N = 538) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 91) 210	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 180): 390	190 (90 a 280); nd
	(N = 97) 230	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 186): 350	120 (30 a 210); nd
FeNO ≥ 50 ppb (N = 369) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 71) 230	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 119): 530	300 (170 a 440); nd
	(N = 75) 190	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 124): 590	390 (260 a 520); nd
< 150 eosinòfils/μL i FeNO < 25 ppb (N = 363) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 54) ~75 [#]	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 132): ~115 [#]	40 (nd); nd
	(N = 52) ~75 [#]	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 125): ~155 [#]	80 (nd); nd
< 150 eosinòfils/μL i FeNO ≥ 25 ppb (N = 156) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 27) ~260 [#]	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 50): ~330 [#]	70 (nd); nd
	(N = 29) ~170 [#]	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 50): ~290 [#]	120 (nd); nd
≥ 150 eosinòfils/μL i FeNO < 25 ppb (N = 546) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 90) ~170 [#]	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 183): ~230 [#]	60 (nd); nd
	(N = 89) ~250 [#]	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 184): ~260 [#]	10 (nd); nd
≥ 150 eosinòfils/μL i FeNO ≥ 25 ppb (N = 750) Anàlisi <i>post-hoc</i> del subgrup	(N = 130) ~200 [#]	400 mg seguit de 200 mg/2 set. (N = 238): ~460 [#]	260 (nd); nd
	(N = 137) ~210 [#]	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 245): ~470 [#]	260 (nd); nd
VENTURE Set. 24			
Població ITT (N = 210) Variable secundària no ajustada per multiplicitat	(N = 107) 10	600 mg seguit de 300 mg/2 set. (N = 103): 220	220 (90 a 340); 0,0007

FeNO: fracció d'òxid nítric exhalat; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; LSM: mitjana de mínims quadrats; nd: no disponible; PBO: placebo; set.: setmanes.

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu la taula S1 del [suplement de la publicació de l'estudi QUEST](#)).

#Es mostren els valors estimats per observació dels gràfics de la pàgina 70 de l'EPAR.¹²

En els pacients adolescents inclosos en l'estudi QUEST (n = 107), les millores en el FEV₁ a la setmana 12 van ser de 400 ml i de 460 ml amb dupilumab 200 mg i 300 mg, respectivament, i de 30 ml i 180 ml amb els PBO corresponents, respectivament.

Taula 8. Resultats en reducció de l'ús de corticoides orals de dupilumab en el tractament de l'asma

		PBO	Dupilumab 600 mg seguit de 300 mg/2 set.	Dupilumab vs. PBO
VENTURE				
				Diferència de mitjanes (IC 95%); p
Reducció en la dosi de CO a la set. 24, mitjana	Població ITT (N = 210) Variable principal	(N = 107) -41,9%	(N = 103) -70,1%	-28,2% (-40,7 a -15,8); < 0,001
	≥ 300 eosinòfils/μL (N = 89) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 41) -42,7%	(N = 48) -79,5%	-36,8% (-54,7 a -19,0); nd
	< 300 eosinòfils/μL (N = 121) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 66) -45,0%	(N = 55) -66,3%	-21,3% (-38,8 a -3,9); nd
	≥ 150 eosinòfils/μL (N = 150) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 69) -46,5%	(N = 51) -75,9%	-29,4% (-43,1 a -15,7); nd
	< 150 eosinòfils/μL (N = 60) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 38) -36,9%	(N = 22) -63,8%	-26,9% (-54,5 a 0,73); nd
				Diferència de medianes (IC 95%); p
Reducció en la dosi de CO a la set. 24, mediana	Població ITT (N = 210) Variable principal	(N = 107) -50%	(N = 103) -100%	-50% (nd);nd
				OR (IC 95%); p
Pacients amb una reducció ≥50% en la dosi de CO a la set. 24, %	Població ITT (N = 210) Variable secundària	(N = 107) 50%	(N = 103) 80%	3,98 (2,06 a 7,67); < 0,001
	≥ 300 eosinòfils/μL (N = 89) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 41) 52%	(N = 48) 88%	6,59 (2,13 a 20,42); nd
	< 300 eosinòfils/μL (N = 121) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 66) 52%	(N = 55) 76%	2,91 (1,28 a 6,63); nd
	≥ 150 eosinòfils/μL (N = 150) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 69) 53%	(N = 81) 84%	4,49 (2,04 a 9,85); nd
	< 150 eosinòfils/μL (N = 60) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 38) 47%	(N = 22) 75%	3,33 (0,97 a 11,48); nd
				OR (IC 95%); p

Pacients amb una dosi de prednisona < 5 mg/d a la set. 24, %	Població ITT (N = 210) Variable secundària	(N = 107) 33%	(N = 103) 69%	4,48 (2,39 a 8,39); < 0,001
	≥ 300 eosinòfils/μL (N = 89) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 41) 40%	(N = 48) 84%	8,04 (2,71 a 23,82); nd
	< 300 eosinòfils/μL (N = 121) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 66) 35%	(N = 55) 63%	3,12 (1,41 a 6,93); nd
	≥ 150 eosinòfils/μL (N = 150) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 69) 44%	(N = 81) 77%	4,29 (2,04 a 9,04); nd
	< 150 eosinòfils/μL (N = 60) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 38) 21%	(N = 22) 62%	6,03 (1,70 a 21,44); nd
				OR (IC 95%); p
Pacients que van aconseguir la dosi més baixa possible de CO a la set. 24, %	Població ITT (N = 210) Variable secundària	(N = 107) 26%	(N = 103) 48%	2,57 (1,40 a 4,73); 0,002
	≥ 300 eosinòfils/μL (N = 89) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 41) 31%	(N = 48) 59%	3,26 (1,26 a 8,43); nd
	< 300 eosinòfils/μL (N = 121) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 66) 26%	(N = 55) 43%	2,15 (0,96 a 4,81); nd
	≥ 150 eosinòfils/μL (N = 150) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 69) 32%	(N = 81) 54%	2,47 (1,21 a 5,02); nd
	< 150 eosinòfils/μL (N = 60) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 38) 19%	(N = 22) 42%	3,15 (0,93 a 10,73); nd
				OR (IC 95%); p
Pacients sense necessitat de CO a la set. 24, %	Població ITT amb una dosi de prednisona basal ≤ 30 mg/dia (N = 209) Variable secundària	(N = 106) 25%	(N = 103) 48%	2,74 (1,47 a 5,10); 0,002
	≥ 300 eosinòfils/μL (N = 88) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 40) 26%	(N = 48) 59%	4,07 (1,46 a 11,33); nd
	< 300 eosinòfils/μL (N = 121) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 66) 26%	(N = 55) 43%	2,15 (0,96 a 4,81); nd
	≥ 150 eosinòfils/μL (N = 149) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 68) 30%	(N = 81) 54%	2,73 (1,31 a 5,70); nd
	< 150 eosinòfils/μL (N = 60) Anàlisi preespecificada del subgrup	(N = 38) 19%	(N = 22) 42%	3,15 (0,93 a 10,73); nd

CO: corticoides orals; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; nd: no disponible; PBO: placebo; OR: odds ratio; set.: setmanes.

Taula 9. Resultats en control de l'asma i en qualitat de vida dels assaigs clínics de dupilumab en el tractament de l'asma

		ACQ-5, LSM	AQLQ, LSM
		Dupilumab vs. PBO (IC 95%); p	Dupilumab vs. PBO (IC 95%); p
DRI12544			
Població ITT (N = 776) Set. 24: variable secundària no ajustada per multiplicitat	Dupilumab 200 mg/2 set.	-0,35 (-0,57 a -0,14); 0,0015	0,31 (0,08 a 0,55); 0,0090
	Dupilumab 300 mg/2 set.	-0,31 (-0,52 a -0,09); 0,0049	0,36 (0,12 a 0,59); 0,0027
≥ 300 eosinòfils/μL (N = 325) Set. 24: anàlisi preespecificada del subgrup	Dupilumab 200 mg/2 set.	-0,42 (-0,76 a -0,07); 0,0171	0,67 (0,31 a 1,03); 0,0003
	Dupilumab 300 mg/2 set.	-0,55 (-0,90 a -0,20); 0,0021	0,78 (0,42 a 1,15); < 0,0001
< 300 eosinòfils/μL (N = 451) Set. 24: anàlisi preespecificada del subgrup	Dupilumab 200 mg/2 set.	-0,33 (-0,61 a -0,05); 0,0201	0,05 (-0,26 a 0,36); 0,7400
	Dupilumab 300 mg/2 set.	-0,17 (-0,44 a 0,10); 0,2259	0,06 (-0,24 a 0,36); 0,6899
QUEST			
Població ITT (N = 1.902) Set. 24: variable secundària	Dupilumab 400 mg seguit de 200 mg/2 set.	-0,35 (0,48 a -0,21); nd*	0,20 (0,06 a 0,34); 0,0039*
	Dupilumab 600 mg seguit de 300 mg/2 set.	-0,19 (-0,32 a -0,05); nd*	0,15 (0,01 a 0,28); 0,0298*
Població ITT (N = 1.902) Set. 52: variable secundària no ajustada per multiplicitat	Dupilumab 400 mg seguit de 200 mg/2 set.	-0,39 (-0,53 a -0,25); nd	0,29 (0,15 a 0,44); nd
	Dupilumab 600 mg seguit de 300 mg/2 set.	-0,22 (-0,36 a -0,08); nd	0,26 (0,12 a 0,40); nd
≥ 300 eosinòfils/μL (N = 831) Set. 24: variable secundària	Dupilumab 400 mg seguit de 200 mg/2 set.	nd	0,41 (0,20 a 0,62); nd*
	Dupilumab 600 mg seguit de 300 mg/2 set.	nd	0,34 (0,13 a 0,54); nd*

VENTURE			
Població ITT (N = 203) Set. 24: variable secundària no ajustada per multiplicitat	Dupilumab 600 mg seguit de 300 mg/2 set.	-0,47 (-0,76 a -0,18); nd	nd

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; IC: interval de confiança; ITT: intenció de tractar; LSM: mitjana de mínims quadrats; nd: no disponible; PBO: placebo; set.: setmanes.

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu la taula S1 del [suplement de la publicació de l'estudi QUEST](#)).

En l'estudi **TRAVERSE**, l'eficàcia va ser similar a l'observada en els estudis pivots i es va mantenir fins la setmana 96.⁴ En els pacients adults amb asma dependent de CO, hi va haver una reducció sostinguda en les exacerbacions i una millora en la funció pulmonar fins a 96 setmanes, tot i la disminució o la interrupció de la dosi de CO.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

La metanàlisi en xarxa de **Iftikhar et al. 2018** va incloure 8.444 pacients amb asma eosinofílica de 26 assaigs clínics aleatoritzats que valoraven l'eficàcia de benralizumab, dupilumab, lebrikizumab, mepolizumab, reslizumab o tralokinumab en la funció pulmonar (FEV₁), el control de l'asma (ACQ) o la qualitat de vida (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ]).¹⁸ L'objectiu va ser comparar l'eficàcia d'aquests biològics en les variables esmentades i en la reducció de les exacerbacions.

A continuació es mostren els resultats de la metanàlisi en xarxa, ordenats de més a menys eficaç:

- FEV₁ en comparació amb PBO: dupilumab > reslizumab > benralizumab > mepolizumab ≈ lebrikizumab. Tralokinumab no va mostrar ser superior a PBO. No hi va haver diferències estadísticament significatives entre els biològics.
- ACQ en comparació amb PBO: mepolizumab > dupilumab > benralizumab > reslizumab > lebrikizumab. Tralokinumab no va mostrar ser superior a PBO. D'altra banda, mepolizumab va ser significativament més eficaç que lebrikizumab i tralokinumab.
- AQLQ en comparació amb PBO: dupilumab > mepolizumab > benralizumab ≈ reslizumab > lebrikizumab. Tralokinumab no va mostrar ser superior a PBO. No hi va haver diferències estadísticament significatives entre els tractaments.
- Exacerbacions en comparació amb PBO: dupilumab > reslizumab. La resta dels biològics no van mostrar ser superiors a PBO. No obstant això, una anàlisi alternativa publicada posteriorment va mostrar que reslizumab, dupilumab i mepolizumab van estar menys associats amb les exacerbacions que PBO, respectivament.²²

6. Avaluació de la seguretat

Les dades de seguretat de dupilumab en el tractament de l'asma procedeixen de 2.649 pacients adults i adolescents que van estar exposats al medicament en algun estudi fase 2-3 (ACT11457, DRI12544, QUEST, VENTURE i TRAVERSE).¹² En l'informe s'inclou la informació general de seguretat del medicament i l'específica en el tractament de l'asma.

6.1. Esdeveniments adversos

Les reaccions adverses (RA) de dupilumab descrites a la fitxa tècnica són, com a freqüents (≥ 1/100 a < 1/10), la conjuntivitis, l'herpes oral, l'eosinofília, la conjuntivitis al·lèrgica, l'artràlgia i les reaccions en el lloc d'injecció (inclou eritema, edema, prurit, dolor i tumefacció).⁴ Els trastorns ocular i l'herpes oral es van produir predominantment en els estudis de dermatitis atòpica.

El perfil d'esdeveniments adversos de dupilumab en adolescents amb asma és similar al dels adults.^{4,12} Així mateix, el perfil de seguretat de dupilumab en l'estudi de seguretat a llarg termini de 96 setmanes (TRAVERSE), que va incloure 2.193 adults i 89 adolescents, va ser consistent amb l'observat en els estudis pivotals de fins 52 setmanes de tractament.⁴

Esdeveniments adversos d'interès

- S'han notificat casos molt rars (< 1/10.000) de reaccions anafilàctiques relacionades amb l'administració de dupilumab a pacients amb asma.^{4,12}
- En els pacients asmàtics, la freqüència de conjuntivitis amb dupilumab va ser baixa i similar a la de PBO, a diferència dels pacients amb dermatitis atòpica, en qui la freqüència va ser més gran amb dupilumab.⁴
- Els pacients tractats amb dupilumab van experimentar un augment inicial del recompte d'eosinòfils de més magnitud que els tractats amb PBO.⁴ Els recomptes van disminuir fins a prop dels nivells basals durant el tractament de l'estudi i van tornar als valors basals durant l'estudi TRAVERSE.
- No es va observar un augment en la incidència d'infeccions de qualsevol gravetat o greus amb dupilumab en comparació amb placebo en el grup de seguretat per als estudis clínics d'asma.⁴
- Respecte a la immunogenicitat, aproximadament el 5% dels pacients amb dermatitis atòpica, asma o nasosinusitis crònica amb poliposi nasal que van rebre dupilumab 300 mg/2 setmanes durant 52 setmanes van presentar anticossos antifàrmac (AAF), el 2% AAF persistents i el 2% anticossos neutralitzants.⁴ Amb la dosi de 200 mg/2 setmanes durant 52 setmanes les freqüències d'AAF, AAF persistents i anticossos neutralitzants en els pacients amb asma van ser del 9%, 4% i 4%, respectivament. Independentment de l'edat o població, en els pacients que van rebre PBO aquestes taxes van ser del 2%-4%, 2% i 1%, respectivament. Menys del 1% dels pacients va presentar títols elevats d'AAF relacionats amb una reducció de l'exposició i de l'eficàcia. A més, un pacient va presentar malaltia del sèrum i un altre una reacció tipus malaltia del sèrum, que es van associar amb títols elevats d'AAF.

Esdeveniments adversos greus

Taula 10. Freqüència d'esdeveniments adversos greus en el desenvolupament clínic de dupilumab en l'asma¹²

Freqüència de SAE/reaccions adverses greus	DRI12544 i QUEST	VENTURE	TRAVERSE	
			Pacients procedents de: DRI12544 i QUEST	VENTURE
Dupilumab 200 mg/2 set.	7,6%/0,1%	NA	NA	NA
Dupilumab 300 mg/2 set.	8,6%/0,8%	8,7%/nd	5,1%/nd	5,8%/nd
PBO	7,8%/0,1%	5,6%/nd	NA	NA

NA: no aplica; nd: no disponible; PBO: placebo; SAE: esdeveniment advers greu; set.: setmanes.

L'esdeveniment advers greu (SAE) més freqüent va ser l'empitjorament de l'asma.¹²

Morts

En el desenvolupament clínic de dupilumab en l'asma hi va haver 15 morts, dues de les quals es van considerar relacionades amb el tractament: una per càncer de pulmó metastàtic i una altra per adenocarcinoma gàstric.¹² Ambdues es van produir en pacients de l'estudi TRAVERSE que procedien del DRI12544, en què havien estat aleatoritzats a dupilumab.

Discontinuacions per esdeveniments adversos

Taula 11. Freqüència de discontinuacions permanents per esdeveniments adversos en el desenvolupament clínic de dupilumab en l'asma¹²

Freqüència de discontinuacions permanents per EA	DRI12544 i QUEST	VENTURE	TRAVERSE	
			Pacients procedents de: DRI12544 i QUEST	VENTURE
Dupilumab 200 mg/2 set.	3,2%	NA	NA	NA
Dupilumab 300 mg/2 set.	6,1%	1%	2,1%	2,2%
PBO	4,3%	3,7%	NA	NA
EA que més freqüentment van produir la discontinuació permanent de dupilumab	Eritema, edema, prurit, inflamació i dolor en el lloc d'injecció	Artràlgia	Eosinofília Neutropènia Urticària Eritema i dolor en el lloc d'injecció	Eosinofília Hipersensibilitat Tendinitis

EA: esdeveniment advers; NA: no aplica; PBO: placebo; set.: setmanes.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

Hipersensibilitat a dupilumab o a algun dels excipients.⁴

Precaucions i interaccions generals i en pacients amb asma:⁴

- Dupilumab no s'ha d'utilitzar per al tractament agut de l'asma.
- No s'han de discontinuar bruscament els corticoides després de l'inici del tractament amb dupilumab. Les reduccions de dosis, si escauen, han de ser graduals i s'han de fer sota supervisió mèdica.
- L'ús de corticoides sistèmics pot suprimir els biomarcadors d'inflamació T2.
- Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat sistèmica, s'ha de suspendre immediatament l'administració de dupilumab i iniciar un tractament adequat.
- Durant el desenvolupament clínic de dupilumab en l'asma es van notificar casos de pneumònia eosinofílica i vasculitis compatible amb granulomatosi eosinofílica amb poliangiïtis en pacients tractats amb dupilumab. S'ha de considerar la possible aparició d'aquests esdeveniments i tenir en compte que poden estar relacionats amb una reducció en la dosi de CO.
- Els pacients amb dermatitis atòpica o nasosinusitis crònica amb poliposi nasal i asma comòrbida no han d'ajustar o discontinuar el tractament de l'asma sense consultar amb el seu metge o metgessa. D'altra banda, si aquests pacients discontinuen dupilumab s'han de monitorar estretament.
- Els pacients tractats amb dupilumab poden rebre simultàniament vacunes inactivades o mortes. Tanmateix, no hi ha dades de l'ús simultani amb vacunes vives o vives atenuades. Es recomana actualitzar als pacients amb inunitzacions vives o vives atenuades d'acord amb les guies de vacunació actuals abans del tractament amb dupilumab.

- No s'han observat efectes clínicament rellevants de dupilumab sobre l'activitat del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.
- Els medicaments utilitzats habitualment en el tractament de l'asma van mostrar que no tenien efecte en la farmacocinètica de dupilumab, i tampoc s'espera que dupilumab tingui efecte en la farmacocinètica d'aquests medicaments.

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 12. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos (versió 4.1)²³

Riscos identificats	Hipersensibilitat sistèmica
Riscos potencials	Cap
Informació pendent	Ús en dones embarassades i lactants Esdeveniments relacionats amb la conjuntivitis en pacients amb dermatitis atòpica Seguretat a llarg termini

Es recomana consultar els EPAR per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més del problemes de seguretat, el pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Fins ara, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica ha avaluat tots els anticossos monoclonals autoritzats a Europa i finançats a Espanya per al tractament de l'AGNC en pacients adults: omalizumab per a l'asma al·lèrgica (anti-IgE), i mepolizumab, reslizumab i benralizumab per a l'asma eosinofílica (antivía de l'IL-5).²⁴ Dupilumab és l'últim biològic autoritzat i presenta un mecanisme d'acció i una indicació diferents a les dels altres. Inhibeix la senyalització de l'IL-4 i l'IL-13, i la seva indicació en l'AGNC amb inflamació T2 engloba els fenotips al·lèrgic i eosinofílic, sempre que hi hagi eosinofília i/o elevació de la FeNO.

L'eficàcia i seguretat de dupilumab en el tractament de l'asma s'ha avaluat en tres estudis pivots (DRI12544, QUEST i VENTURE) i un estudi d'extensió (TRAVERSE). Els tres pivots van ser aleatoritzats, multicèntrics, de cegament doble, de grups paral·lels, controlats amb PBO i de superioritat. L'elecció de PBO com a comparador està justificada, atès que quan es van dissenyar els estudis no estava autoritzat cap dels biològics per al tractament de l'asma eosinofílica. L'EMA va considerar que els estudis pivots tenien un disseny i una mida mostral adequades, i que proporcionaven evidència suficient sobre dupilumab en la indicació de tractament de l'asma.¹² Així mateix, va valorar com a positiu el balanç benefici-risc de dupilumab en pacients adolescents i adults.

En el DRI12544 (fase 2b) es va estudiar dupilumab administrat cada dos o cada quatre setmanes, i per al QUEST i el VENTURE (ambdós fase 3) es va seleccionar la freqüència de cada dos setmanes perquè va mostrar ser més eficaç que l'altra.¹² D'altra banda, hi ha dues posologies de dupilumab autoritzades en el tractament de l'asma perquè es va considerar que la de 200 mg/2 setmanes va mostrar beneficis en la població ITT i la de 300 mg/2 setmanes en pacients amb asma depenent de corticoides sistèmics o amb dermatitis atòpica concomitant. L'aprovació de la dosi de càrrega es recolza en una anàlisi de sensibilitat de l'estudi QUEST que va valorar la seva influència en el manteniment de l'efecte de dupilumab.

Una de les variables coprimàries de l'estudi QUEST va avaluar l'eficàcia de dupilumab en la reducció de les exacerbacions greus, definides com un empitjorament de l'asma que requereix l'ús de corticoides sistèmics durant ≥ 3 dies, hospitalització o visita a urgències. En pacients amb asma moderada o greu no controlada i antecedents d'exacerbacions, dupilumab va demostrar

reduir la taxa anualitzada d'exacerbacions greus aproximadament a la meitat respecte a PBO, amb una reducció absoluta de 0,6 esdeveniments per pacient i any. Així mateix, les anàlisis preespecificades dels subgrups segons el recompte basal d'eosinòfils a la sang o la FeNO basal van mostrar reduccions relatives i absolutes de més magnitud en els pacients amb biomarcadors elevats (≥ 150 eosinòfils/ μL , ≥ 300 eosinòfils/ μL , FeNO ≥ 25 a 50 ppb o FeNO ≥ 50 ppb) que en la població per intenció de tractar (ITT). D'altra banda, destaca que la taxa anualitzada d'exacerbacions greus observada durant els estudis en la població ITT que va rebre PBO, que va ser d'aproximadament 0,9 en els estudis DRI12544 i QUEST i d'1,6 en el VENTURE, va ser inferior a la mitjana de 2,1 exacerbacions que la població ITT va patir durant l'any previ als assaigs. Aquesta diferència podria ser conseqüència d'una major adherència al tractament de manteniment en el context d'un estudi que en la vida real.

L'altra variable coprimària de l'estudi QUEST i la principal del DRI12544 van mesurar l'eficàcia de dupilumab en la funció pulmonar. En pacients amb asma moderada o greu no controlada i antecedents d'exacerbacions, dupilumab va demostrar millorar el FEV₁ entre 130 i 200 ml en 12 setmanes davant de PBO. Quant a les anàlisis dels subgrups, en els pacients amb biomarcadors elevats es van observar millores més grans que en la població ITT. La mínima diferència clínicament rellevant del FEV₁ en l'asma no s'ha determinat de forma rigorosa, però s'ha suggerit que podria ser de 100 a 200 ml.^{12,25} Per tant, d'acord amb aquesta aproximació, les diferències en funció pulmonar entre dupilumab i placebo van ser clínicament rellevants. Cal destacar que el FEV₁ té una correlació pobra amb els símptomes experimentats per als pacients, però un FEV₁ baix s'ha descrit com un predictor independent de les exacerbacions asmàtiques.²⁶

En una anàlisi *post-hoc* de la interacció entre les variables co-primàries de l'estudi QUEST (taxa anualitzada d'exacerbacions greus i FEV₁ a la setmana 12) i diferents biomarcadors (recompte basal d'eosinòfils, FeNO, periostina, proteïna catiónica de l'eosinòfil [ECP], IgE, quimiocina regulada i activada del timus [TARC], eotaxina-3) es van veure interaccions significatives amb el recompte d'eosinòfils i la FeNO. En conseqüència, es va analitzar l'efecte de dupilumab en les exacerbacions greus i en la funció pulmonar en diferents subgrups segons el valor d'ambdós biomarcadors. El subgrup amb ≥ 150 eosinòfils/ μL i FeNO ≥ 25 ppb va ser el que va mostrar millores més grans en ambdues variables, tot i que es desconeix si són estadísticament significatives.¹²

L'estudi VENTURE es va dissenyar per avaluar l'eficàcia de dupilumab en la reducció de la dosi de CO de manteniment. En pacients amb asma greu en tractament diari amb CO, dupilumab va demostrar reduir la dosi de prednisona una mitjana d'un 28,2% en 24 setmanes respecte a PBO. Igual que en les variables d'exacerbacions i funció pulmonar, les anàlisis dels subgrups mostren que les reduccions són de més magnitud en els pacients amb eosinòfils elevats. Tanmateix, la interacció entre la variable principal i el recompte d'eosinòfils no va ser estadísticament significativa. D'altra banda, de les variables secundàries destaca que es van observar diferències estadísticament significatives a favor de dupilumab en els pacients que van aconseguir retirar el tractament amb CO.

Cal assenyalar que una proporció no menyspreable dels pacients dels grups PBO van mostrar millores en el FEV₁ i reduccions de la dosi de CO de manteniment. Aquest efecte podria ser degut a la influència de la participació en un assaig clínic (més adherència al tractament de manteniment, educació sanitària, etc.). En alguns casos, la millora aconseguida amb PBO és d'una magnitud superior a la diferència entre el grup intervenció i el control.

En les variables secundàries de control de l'asma i qualitat de vida, en general hi va haver diferències no clínicament rellevants entre dupilumab i placebo, a excepció del subgrup de pacients amb ≥ 300 eosinòfils/ μL de l'estudi DRI12544, en què les diferències en l'ACQ-5 i

l'AQLQ van superar els 0,5 punts. D'altra banda, l'EPAR esmenta que la proporció de responsius en control de l'asma és significativament superior amb les dues dosis aprovades de dupilumab que amb PBO, però no es disposa dels resultats numèrics.¹²

Una de les reaccions adverses més freqüents de dupilumab són les reaccions en el lloc d'injecció. En relació amb això, el fet que la freqüència de discontinuacions amb dupilumab 300 mg sigui més elevada que la de dupilumab 200 mg pot ser conseqüència d'una incidència major de reaccions en el lloc d'injecció amb la dosi alta, ja que la xeringa té més volum (3 ml vs. 1,14 ml).¹²

En la sol·licitud inicial de dupilumab per al tractament de l'asma, el laboratori va demanar les indicacions següents:

- Tractament de manteniment addicional de l'asma moderada o greu en pacients que no estan adequadament controlats amb un CI a dosis mitjanes o altes i un altre medicament per al tractament de manteniment, incloent-hi aquells amb fenotip eosinofílic o sense.
- Tractament de manteniment per millorar la funció pulmonar.
- Tractament de manteniment per reduir l'ús de CO i millorar la funció pulmonar en pacients amb asma depenent de corticoides.

Tanmateix, dupilumab es va autoritzar en el tractament de manteniment addicional de l'asma greu amb inflamació T2, caracteritzada per eosinofília i/o FeNO elevada, en pacients que no estan adequadament controlats amb un CI a dosis altes i un altre medicament per al tractament de manteniment. L'EMA va considerar que dupilumab és eficaç principalment en els pacients amb aquest tipus d'asma, i que no ho és gaire en la resta. A més, els pacients tractats amb dosis mitjanes de CI no es van incloure en la indicació perquè abans d'afegir un biològic hi ha la possibilitat d'optimitzar el tractament de manteniment amb un augment de la dosi de CI. D'altra banda, no es va acceptar que dupilumab estigués indicat en l'asma depenent de corticoides sistèmics sense inflamació T2 perquè es va considerar que no hi havia evidència suficient en aquests pacients, tot i disposar de l'estudi VENTURE.

Una anàlisi *post-hoc* de l'estudi QUEST va avaluar l'eficàcia de dupilumab en pacients amb asma al·lèrgica i sense (N=1.083 i N=819, respectivament), caracteritzada per una IgE basal total ≥ 30 UI/ml i una IgE basal específica d'un al·lergen perenne $\geq 0,35$ kU/L.²⁷ Dupilumab va mostrar ser eficaç en ambdós subgrups i els resultats van ser comparables entre ells.

Atès que els fenotips T2 (al·lèrgic i eosinofílic) solen mostrar cert grau de superposició,¹ hi ha pacients que podrien ser tractats amb els cinc anticossos monoclonals indicats en el tractament de l'AGNC. Tanmateix, no hi ha estudis comparatius directes entre ells.¹⁸ En una metanàlisi en xarxa independent que va comparar l'eficàcia de benralizumab, dupilumab, mepolizumab i reslizumab no es van observar diferències estadísticament significatives entre aquests biològics. Cal tenir en compte que aquesta metanàlisi no va incloure els assaigs QUEST i VENTURE perquè es van publicar posteriorment a la data límit de la cerca bibliogràfica, de manera que les dades de dupilumab no són completes. D'altra banda, els resultats en exacerbacions de la metanàlisi, que va concloure que només dupilumab i reslizumab s'associen amb una reducció estadísticament significativa dels esdeveniments davant de PBO, contradiuen els dels assaigs pivots de mepolizumab (DREAM i MENSA) i benralizumab (SIROCCO i CALIMA), on sí es van observar diferències. Arran d'una carta a l'editor en què es va plantejar que la metanàlisi presentava problemes metodològics respecte a l'extracció i l'anàlisi de les dades d'exacerbacions, els autors van realitzar una anàlisi alternativa que va mostrar que reslizumab, dupilumab i mepolizumab estaven menys associats amb les exacerbacions que PBO, respectivament.^{22,28} No obstant això, aquests resultats tampoc no concorden amb els dels

assaigs clínics de benralizumab i per tant es consideren poc plausibles.

Que dupilumab sigui l'últim biològic autoritzat en l'AGNC fa que probablement els pacients candidats hagin estat tractats prèviament amb un altre. Tanmateix, no hi ha assaigs clínics que valorin el canvi d'omalizumab o un anti-IL-5 per dupilumab.

Dupilumab també està indicat en el tractament de la dermatitis atòpica i de la nasosinusitis crònica amb poliposi nasal.⁴ Aquestes malalties coexisteixen freqüentment amb l'asma i dupilumab seria una opció en els casos de comorbiditat.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 13 es presenten els costos del tractament amb els cinc anticossos monoclonals indicats en el tractament de l'AGNC. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats com a exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels medicaments, sense tenir en compte l'aprofitament de vials o els costos d'administració.

Taula 13. Cost dels anticossos monoclonals per al tractament de l'asma en pacients adults i adolescents

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab	Dupilumab
Presentacions³	75 mg xeringa 150 mg xeringa	100 mg ploma, vial o xeringa	10 mg/ml 2,5 ml (25 mg) vial 10 mg/ml 10 ml (100 mg) vial	30 mg ploma o xeringa	200 mg ploma* 300 mg ploma o xeringa
Preu unitat^{6,29} (PVL notificat+ IVA) – deducció facturació RDL 8/2010	75 mg: 163,22 € 150 mg: 326,43 €	1.044,73 €	25 mg: 130,59 € 100 mg: 522,37 €	2.089,46 €	582,75 €
Posologia en adults i adolescents³	0,016 mg/kg/IgE(Ul/ml)/ 4 set. sc (a) DDD = 16 mg ³⁰ (b) 300 mg/4 set.	100 mg/4 set. sc	3 mg/kg/4 set. iv ajustat a vials sencers (25 i 100 mg) (a) 67-74 kg: 200 mg/4 set. (b) 75-83 kg: 225 mg/4 set. (c) 84-91 kg: 250 mg/4 set	30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set. sc	400 mg seguit de 200 mg/2 set. sc** 600 mg seguit de 300 mg/2 set. sc**
Nombre unitats/any[#]	(a) 39 de 150 mg (b) 26 de 150 mg	13	(a) 26 de 100 mg (b) 26 de 100 mg i 13 de 25 mg (c) 26 de 100 mg i 26 de 25 mg	Primer any: 8 Segon any i següents: 7	Primer any: 27 Segon any i següents: 26
Cost tractament anual	(a) 12.730,95 € (b) 8.487,30 €	13.581,52 €	(a) 13.581,52 € (b) 15.279,21 € (c) 16.976,90 €	Primer any: 16.715,71 € Segon any i següents: 14.626,25 €	Primer any: 15.734,27 € Segon any i següents: 15.151,52 €

DDD: dosi diària definida; IgE: immunoglobulina E; iv: intravenós; sc: subcutani; set.: setmanes.

*200 mg xeringa: no comercialitzada

**La posologia autoritzada en el tractament de l'asma es 400 mg seguit de 200 mg/2 setmanes, excepte en pacients amb asma greu en tractament amb corticoides orals, pacients amb asma greu i dermatitis atòpica de moderada a greu, i pacients amb asma greu i nasosinusitis crònica amb poliposi nasal greu, en qui la posologia és de 600 mg seguit de 300 mg/2 setmanes.

#Consideracions: 1 any = 52 setmanes, primera dosi en la semana 1, unitats senceres

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Consideracions:

- Al 2019 els biològics anti-IL-5 i omalizumab ja havien assolit el 100% de la seva quota de mercat
- Cost del tractament anual: omalizumab 10.609,13 € (promig del cost de les posologies DDD 16 mg i 300 mg/4 setmanes), mepolizumab: 13.581,52 €, reslizumab 13.581,52 € (cost per al pes mitjà dels pacients de l'RPT: 73,1 anys)³¹, benralizumab 15.670,98 € (promig del cost del primer any i del segon any i següents), dupilumab 15.442,89 (promig del cost del primer any i del segon any i següents).
- Per tal d'evitar sobreestimacions en el càlcul de la despesa anual que suposen els fàrmacs biològics s'ha aplicat un factor de correcció per tenir en compte el període de temps mitjà que estan en tractament els pacients.
- Dupilumab desplaçarà la resta de biològics per a l'asma en la mateixa proporció.

Taula 14. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari de dupilumab per al tractament de l'asma a Catalunya

ESCENARI SENSE DUPILUMAB				
	Any 1	Any 2	Any 3	Comentaris
Pacients omalizumab i biològics anti-IL-5	1.469	1.469	1.469	Pacients amb asma tractats al SISCAT l'any 2019 ³¹
Pacients omalizumab	957	957	957	
Pacients mepolizumab	357	357	357	
Pacients reslizumab	33	33	33	
Pacients benralizumab	122	122	122	
Pacients dupilumab	0	0	0	
Cost omalizumab i biològics anti-IL5	14.834.255 €	14.834.255 €	14.834.255 €	Cost anual x factor de correcció*
Cost dupilumab	0	0	0	
Cost biològics asma	14.834.255 €	14.834.255 €	14.834.255 €	
ESCENARI AMB DUPILUMAB				
	Any 1	Any 2	Any 3	Comentaris
Pacients biològics anti-IL-5 i omalizumab	1401	1294	1223	
Pacients dupilumab	68	175	246	Quotes de penetració estimades pel laboratori Any 1; 4,65%; any 2: 11,88%; any 3: 16,77%
Cost omalizumab i biològics anti-IL5	14.147.578 €	13.067.070 €	12.350.098 €	Cost anual mitjà per pacient: 10.098 €
Cost dupilumab	897.251 €	2.309.102 €	3.245.938 €	Cost anual de dupilumab x factor de correcció*
Cost biològics asma	15.044.829 €	15.376.172 €	15.596.036 €	
Impacte pressupostari	210.573,50 €	541.917,09 €	761.780,60 €	
	1.514.271,19 €			

IL: interleucina; SISCAT: sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya

*Factor de correcció = (cost real omalizumab i biològics anti-IL5³¹)/(cost teòric omalizumab i biològics anti-IL5)

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Només s'inclouen les recomanacions relatives a dupilumab.

- Guía española para el manejo del asma (GEMA) 5.1; 2021.¹

Recomana l'ús de dupilumab en el tractament de l'AGNC amb inflamació T2 (al·lèrgica i/o eosinofílica). Destaca que:

- És més eficaç en pacients amb ≥ 300 eosinòfils/ μL i $\text{FeNO} \geq 50$ ppb
- Ha mostrat millorar la funció pulmonar, la poliposi nasal i la dermatitis greu, reduir o retirar els CO
- Augmenta els valors d'eosinòfils
- És d'administració quinzenal
- Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021.²

Recomana l'ús dels biològics antireceptor de l'IL-4 en pacients amb asma greu eosinofílica/T2 i antecedents d'exacerbacions durant l'últim any, o ≥ 150 eosinòfils/ μL o $\text{FeNO} \geq 25$ ppb, i en pacients amb asma que requereixen tractament de manteniment amb CO. Considera que un recompte d'eosinòfils a la sang elevat i una FeNO elevada son factors predictius de resposta a aquests biològics.

- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma; 2020.³²

Taula 15. Recomanacions d'ús de dupilumab com a tractament addicional en pacients adults i adolescents (12-17 anys) amb asma greu no controlada eosinofílica³²

Es recomana utilitzar dupilumab en pacients adults i adolescents (12-17 anys) amb asma greu eosinofílica no controlada tot i rebre un tractament de manteniment optimitzat*, amb l'objectiu de:	Reduir les exacerbacions asmàtiques greus	Recomanació forta
	Millorar la qualitat de vida	Recomanació condicional
	Millorar el control de l'asma	Recomanació condicional
	Millorar la funció pulmonar**	Recomanació forta
	Reduir l'ús de medicaments a demanda***	Recomanació condicional
Dupilumab va mostrar un perfil de seguretat adequat, tot i que les dades a llarg termini (2 anys) es van extrapolar dels estudis en dermatitis atòpica i es recomana una notificació rigorosa de les reaccions adverses.		Recomanació condicional

*Població: asma greu no controlada amb la combinació d'un corticoide inhalat a dosis mitjanes o altes i un o dos medicaments de manteniment, incloent-hi els corticoides orals; la inflamació T2 es caracteritza per un recompte d'eosinòfils > 150 cèl·lules/ μL i una fracció d'òxid nítric exhalat (FeNO) > 20 ppb (requeriments de l'EMA).

**Població: subgrup de pacients adults amb > 300 eosinòfils/ μL o $\text{FeNO} > 50$.

***Tot i que la mida de l'efecte és petita, pot ser beneficiós en pacients amb un risc incrementat per un ús excessiu de medicaments a demanda.

Taula 16. Recomanacions d'ús de dupilumab com a tractament addicional en pacients adults i adolescents (12-17 anys) amb asma greu no controlada al·lèrgica³²

Es recomana utilitzar dupilumab en pacients adults i adolescents (12-17 anys) amb asma greu al·lèrgica no controlada tot i rebre un tractament de manteniment optimitzat*, amb l'objectiu de:	Reduir les exacerbacions asmàtiques greus	Recomanació condicional
	Millorar el control de l'asma	Recomanació condicional
	Millorar la funció pulmonar**	Recomanació condicional
Dupilumab va mostrar un perfil de seguretat adequat, tot i que les dades a llarg termini (2 anys) es van extrapolar dels estudis en dermatitis atòpica i es recomana una notificació rigorosa de les reaccions adverses.		Recomanació condicional

*Població: asma greu no controlada amb la combinació d'un corticoide inhalat a dosis mitjanes o altes i un o dos medicaments de manteniment, incloent-hi els corticoides orals; la inflamació T2 es caracteritza per un recompte d'eosinòfils > 150 cèl·lules/ μ L i una fracció d'òxid nítric exhalat (FeNO) > 20 ppb (requeriments de l'EMA).

**Població: subgrup de pacients adults amb > 300 eosinòfils/ μ L o FeNO > 50.

Taula 17. Recomanacions d'ús de dupilumab com a tractament addicional en pacients adults i adolescents (12-17 anys) amb asma greu no controlada T2³²

Es recomana utilitzar dupilumab en pacients adults i adolescents (12-17 anys) amb asma greu T2 no controlada tot i rebre un tractament de manteniment optimitzat*, amb l'objectiu de:	Reduir les exacerbacions asmàtiques greus	Recomanació forta
	Reduir la dosi o retirar els corticoides orals de manteniment**	Recomanació forta
	Millorar la qualitat de vida	Recomanació condicional
	Millorar el control de l'asma	Recomanació condicional
	Millorar la funció pulmonar***	Recomanació forta
	Reduir l'ús de medicaments a demanda****	Recomanació condicional
Dupilumab va mostrar un perfil de seguretat adequat, tot i que les dades a llarg termini (2 anys) es van extrapolar dels estudis en dermatitis atòpica i es recomana una notificació rigorosa de les reaccions adverses.		Recomanació condicional

*Població: asma greu no controlada amb la combinació d'un corticoide inhalat a dosis mitjanes o altes i un o dos medicaments de manteniment, incloent-hi els corticoides orals; la inflamació T2 es caracteritza per un recompte d'eosinòfils > 150 cèl·lules/ μ L i una fracció d'òxid nítric exhalat (FeNO) > 20 ppb (requeriments de l'EMA).

**Població: pacients amb asma greu en tractament de manteniment amb un corticoide oral, un corticoide inhalat a dosis altes i un altre medicament.

***Població: subgrup de pacients adults amb > 300 eosinòfils/ μ L o FeNO > 50 o corticodependència.

****Tot i que la mida de l'efecte és petita, pot ser beneficiós en pacients amb un risc incrementat per un ús excessiu de medicaments a demanda.

- Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper; 2019.³³

Recomana l'ús de dupilumab principalment en l'asma greu T2 eosinofílica i no al·lèrgica i també considera que es pot utilitzar en l'asma greu T2 al·lèrgica i no eosinofílica i en l'asma greu T2 no al·lèrgica i no eosinofílica.

Informe de posicionament terapèutic³⁴

Resum de la conclusió i de les consideracions generals del Grup coordinador REValMed SNS

- Durant els estudis, es van observar reduccions significatives en exacerbacions greus de l'asma, ús de CO i millora de la qualitat de vida. Els pacients que van mostrar més benefici van ser aquells amb asma greu no controlada i nivells basals d'eosinòfils a la sang $\geq 300/\mu\text{L}$ i/o FeNO ≥ 50 ppb, els quals tenen més risc d'exacerbacions. El benefici també va ser rellevant en els pacients que presenten a la vegada eosinòfils $\geq 150/\mu\text{L}$ i/o FeNO ≥ 25 ppb (reducció de 0,7-0,8 exacerbacions greus/any).
- Les dades de seguretat a llarg termini en pacients amb asma son limitades.
- Dupilumab seria una alternativa de tractament en pacients que presentin criteris d'AGNC amb almenys una exacerbació greu durant l'últim any tot i el tractament amb una combinació d'un CI a dosi alta i un LABA, o amb CO durant sis mesos del mateix període, i amb evidència d'inflamació de tipus 2 amb eosinòfils $\geq 300/\mu\text{L}$ i/o FeNO ≥ 50 ppb, o elevació combinada d' eosinòfils $\geq 150/\mu\text{L}$ i/o FeNO ≥ 25 ppb.
- En pacients amb AGNC amb inflamació de tipus 2, FeNO ≥ 50 ppb i sense elevació d'eosinòfils, dupilumab seria d'elecció davant dels biològics anti-IL5.
- En pacients amb fenotip eosinofílic, no hi ha comparacions directes disponibles entre dupilumab i els tres biològics anti-IL5 autoritzats (mepolizumab, reslizumab i benralizumab), i manca evidència que permeti establir diferències entre ells en eficàcia i seguretat.
- No hi ha dades d'eficàcia i seguretat sobre la combinació/addició de dupilumab a pacients en tractament amb biològics anti-IL5.
- Si el pacient presenta FeNO ≥ 50 ppb sense elevació d'eosinòfils i a la vegada fenotip d'asma atòpica mediat per IgE, tant omalizumab com dupilumab podria representar una opció terapèutica.
- Si el pacient presenta a la vegada fenotip eosinofílic amb eosinòfils $\geq 300/\mu\text{L}$, FeNO ≥ 50 ppb i IgE elevada, es podria considerar qualsevol dels fàrmacs esmentats anteriorment, atès que no existeixen dades suficients per a la recomanació d'uns davant els altres.
- El finançament de dupilumab per al tractament de manteniment addicional de l'asma greu amb inflamació de tipus 2, caracteritzada per eosinofília i/o FeNO elevada, en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys) que no estan adequadament controlats amb un CI a dosis altes i un altre medicament per al tractament de manteniment, es restringeix a pacients amb ≥ 300 eosinòfils/ μL ; o FeNO ≥ 50 ppb/ μL ; o ≥ 150 i < 300 eosinòfils/ μL i ≥ 3 exacerbacions greus durant l'últim any, o ≥ 2 exacerbacions greus que va requerir hospitalització durant l'últim any o ús crònic de CO.
- L'elecció entre dupilumab i les alternatives existents s'haurà de basar fonamentalment en criteris d'eficiència.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 18. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre dupilumab en el tractament de l'asma

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Canadà	<p>06.2021³⁵</p> <p>Es recomana el finançament de dupilumab com a tractament de manteniment addicional en pacients de 12 anys o més amb asma greu de fenotip T2 o eosinofílic o asma depenent de CO, només si es compleixen les condicions següents:</p> <p>A l'inici del tractament:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control inadequat amb una dosi alta de CI (≥ 500 µg/dia de fluticasona propionat o equivalent) i un altre tractament (per exemple un LABA) • Recompte d'eosinòfils ≥ 150 cèl·lules/μL o asma depenent de CO • Disposar d'una valoració basal del control dels símptomes d'asma realitzada amb un qüestionari validat abans d'iniciar el tractament. <p>A la renovació del tractament:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'efecte del tractament s'ha de valorar cada 12 mesos per decidir si el seu finançament continua. • La valoració s'ha de realitzar amb el mateix qüestionari de control de l'asma que la basal, i el tractament s'ha de discontinuar en cas de: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Empitjorament de la puntuació respecte al basal ▪ La millora en la puntuació aconseguida després els primers 12 mesos no s'ha mantingut posteriorment ▪ Increment del nombre d'exacerbacions clínicament significatives durant els últims 12 mesos ▪ En pacients en tractament de manteniment amb CO, absència de reducció de la dosi de CO durant els primers 12 mesos ▪ En pacients en tractament amb CO, la reducció de la dosi de CO aconseguida durant els primers 12 mesos no s'ha mantingut o millorat posteriorment <p>Prescripció:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Els pacients han de ser tractats per un metge o metgessa amb experiència en el tractament de l'asma • Dupilumab no s'ha de fer servir en combinació amb altres biològics per al tractament de l'asma. <p>Preu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducció del preu <p>Punts clau:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'evidència clínica suggereix que dupilumab hauria de ser finançat per al tractament de pacients ≥ 12 anys amb asma greu de tipus 2 o de fenotip eosinofílic o depenent de corticoides orals • L'evidència econòmica suggereix que és necessària una reducció del 93% en el preu de dupilumab per assegurar que és cost-efectiu amb un llindar de 50000 \$/AVAC respecte al tractament estàndard • Es desconeix el cost-efectivitat respecte a altres biològics • El CADTH no va ser capaç d'estimar l'impacte pressupostari degut a l'alt grau d'incertesa.

<p>Haute Autorité de Santé (HAS)</p>	<p>França</p>	<p>12.2019³⁶</p> <p>El benefici clínic (service médical rendu, SMR) de dupilumab per al tractament de l'AGNC és important en els pacients en qui està indicat.</p> <p>Taxa de reemborsament recomanada: 65%.</p> <p>El valor clínic afegit (amélioration du service médical rendu, ASMR) de dupilumab per al tractament de l'AGNC és menor (IV), igual que benralizumab, mepolizumab, omalizumab i reslizumab. Aquesta valoració es fonamenta en els arguments següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la població ITT de tres estudis controlats amb PBO, la qual és més àmplia que la població de la indicació, dupilumab va reduir les exacerbacions en pacients amb asma greu no corticodependent, i la dosi de CO de manteniment en pacients amb asma greu corticodependent. • Els resultats en la població de la indicació deriven d'anàlisis <i>post-hoc</i> i són similars als resultats en la població ITT. • Dupilumab no va mostrar superioritat en el control de l'asma o en la qualitat de vida davant de PBO. • La necessitat mèdica dels pacients amb AGNC està parcialment coberta. • Les exacerbacions asmàtiques s'associen amb riscos.
<p>Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IQWiG)</p>	<p>Alemanya</p>	<p>11.2019³⁷</p> <p>Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): escalat individual del tractament segons el tractament previ i, en adults, segons la patogènesi de l'asma. Hi ha disponibles les opcions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CI a dosi altes + LABA + LAMA • CI a dosi altes + LABA + LAMA (opcional) + omalizumab • Només en adults: CI a dosi altes + LABA + LAMA (opcional) + benralizumab o mepolizumab o reslizumab <p>Probabilitat i abast del valor afegit: valor afegit no demostrat. Aquesta valoració es fonamenta en l'absència de dades davant d'un ACT.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p>	<p>Anglaterra</p>	<p>12.2021³⁸</p> <p>Es recomana dupilumab com a opció de tractament per a l'asma només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S'administra la pauta de 400 mg seguit de 200 mg/2 set. • El pacient accedeix a seguir un pla de tractament estàndard optimitzat • El pacient presenta ≥ 150 eosinòfils/μL i $\text{FeNO} \geq 25$ ppb i ha tingut ≥ 4 exacerbacions durant els 12 mesos previs • El pacient no és candidat a mepolizumab, reslizumab i benralizumab, o no ha respost adequadament a aquests biològics • El laboratori proporciona dupilumab segons l'acord comercial <p>Dupilumab s'ha de discontinuar si la taxa d'exacerbacions greus no s'ha reduït al menys un 50% després de 12 mesos.</p> <p>El cost-efectivitat estimat per a dupilumab en combinació amb el tractament estàndard està en el límit superior del que el National Health Service considera acceptable. No obstant això, es considera que hi ha una necessitat mèdica no coberta en els pacients en qui el NICE recomana fer servir dupilumab. L'alternativa per a aquests pacients serien els CO, i els avantatges d'evitar el seu ús poden no haver quedat reflectits en l'estimació del cost-efectivitat.</p>

Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	<p>04.2021³⁹</p> <p>Es restringeix l'ús de dupilumab per a l'asma als pacients que compleixen els criteris següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 eosinòfils/μL i FeNO ≥ 25 ppb • ≥ 4 exacerbacions durant els 12 mesos previs • Tractament previ amb teràpies anti-IL5 o anti-IgE. <p>Aquesta recomanació és vigent en el context del Pacient Acces Scheme aprovat, o d'un preu equivalent o inferior.</p>
--	---------	---

AGNC: asma greu no controlada; AVAC: any de vida ajustat per qualitat; CI: corticoide inhalat; CO: corticoide oral; FeNO: fracció exhalada d'òxid nítric; Ig-E: immunoglobulina E; ITT: intenció de tractar; LABA: agonista beta-2-adrenèrgic d'acció llarga; LAMA: antagonista muscarínic d'acció llarga; PBO: placebo; set.: setmana.

Bibliografia

1. Guía española para el manejo del asma (GEMA) 5.1; 2021. Disponible a: <https://www.gemasma.com/>
2. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021. Disponible a: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/GINA-2021-Main-Report_FINAL_21_04_28-WMS.pdf
3. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador avanzado. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
4. Fitxa tècnica de Dupixent® (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2022 [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf
5. Dupixent | European Medicines Agency [Internet]. [citat 28 gener 2022]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004390/human_med_002158.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. [citat 28 gener 2022]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
7. Union Register of medicinal products for human use. Dupixent [Internet]. [citat 28 gener 2022]. Disponible a: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1229.htm>
8. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de enero de 2022. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [Internet]. [citat 28 gener 2022]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=718735>
9. Protocolo farmacoclínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes adultos en el sistema nacional de salud. Madrid (España): Ministerio de Sanidad; gener 2020. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Dupixent® (dupilumab). EMA/512262/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2017 [Internet]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1610020
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Extension. Dupixent® (dupilumab). EMEA/H/C/004390/X/0004/G. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); febrer 2019. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf

13. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, 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 β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10039):31-44. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5) DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
14. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
15. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
16. Long-Term Safety Evaluation of Dupilumab in Patients With Asthma (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE) - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 3 juny 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028?term=dupilumab+asthma+traverse&draw=2&rank=1>
17. Continuation of TRAVERSE- LTS12551 Evaluating Dupilumab Safety in Patients With Asthma (Long-Term Follow-Up) - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 3 juny 2020]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03620747?term=dupilumab+asthma+traverse&draw=2&rank=2>
18. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2018;196(5):517-30. DOI: 10.1007/s00408-018-0151-5
19. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. maig 2005;99(5):553-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008
20. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-21. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
21. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. gener 1994;47(1):81-7.
22. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Iftikhar and Colleagues Reply: Methodology Clarified. *Lung*. 2019;197:107-9. DOI: 10.1007/s00408-018-0185-8
23. EPAR-Risk management plan summary. Dupixent® (dupilumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2021. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dupixent-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
24. Informes d'avaluació i acords dels medicaments harmonitzats. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citat 31 desembre 2019]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/>

25. Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines—Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(5):1058-68. DOI: 10.1111/all.14268
26. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf
27. Corren J, Castro M, O’Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516-26. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.050
28. Gunsoy NB, Bratton DJ, Alfonso-Cristancho R. Methodological Concerns of a Recent Network Meta-analysis Assessing Biologics for Eosinophilic Asthma. *Lung [Internet]*. 2019;197(1):105-6. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0183-xDOI: 10.1007/s00408-018-0183-x](http://dx.doi.org/10.1007/s00408-018-0183-xDOI:10.1007/s00408-018-0183-x)
29. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).
30. ATC/DDD index: omalizumab. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; desembre 2016. Disponible a: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX05&showdescription=yes
31. Informe d’avaluació de resultats d’omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l’asma greu no controlada en pacients adults. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/6461/omalizumab_mepolizumab_reslizumab_benralizumab_tractament_asma_greu_no_controlada_pacients_adults_2021.pdf?sequence=4&isAllowed=y
32. Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2 juny 2020;all.14425. DOI: 10.1111/all.14425
33. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(10):1835-51. DOI: 10.1111/all.13806
34. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en asma grave no controlada. IPT, 04/2022. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); data de publicació: 1 de febrer de 2022. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_04-2022-dupilumab.pdf?x43061
35. CADTH Reimbursement Recommendation. Dupilumab (Dupixent). SR0667-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); juny 2021. Disponible a: <https://www.cadth.ca/dupilumab-1>
36. Dupixent. CT17909&17925. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); desembre 2019. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupilumab
37. Dupilumab (asthma). A19-74. Colònia (Alemanya): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); novembre 2019. Disponible a: [file://dspau.santpau.es/w/ggarridoa/info/IEplorerer/Descargas/A19-74_Dupilumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-0\(1\).pdf](file://dspau.santpau.es/w/ggarridoa/info/IEplorerer/Descargas/A19-74_Dupilumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-0(1).pdf)

38. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. TA751. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); desembre 2021. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751/resources/dupilumab-for-treating-severe-asthma-with-type-2-inflammation-pdf-82611370398661>
39. Dupilumab 200mg and 300mg solution for injection in pre-filled syringe and pen (Dupixent®). SMC2317. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); abril 2021. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5871/dupilumab-dupixent-final-march-2021-amended-190321-for-website.pdf>