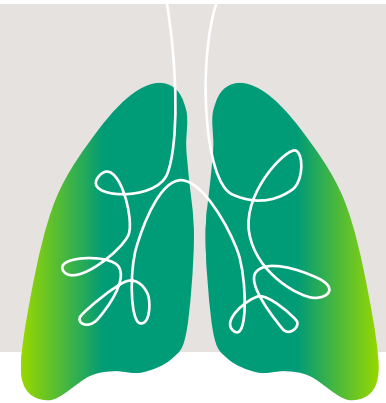


Transformando la atención del asma





Carga del asma no controlada





El asma grave no controlada afecta a millones de personas en todo el mundo y supone una carga significativa para los pacientes



El asma grave no controlada supone una carga considerable en todo el mundo

El asma afecta a
~262 millones
de personas en todo el mundo¹

~1000 personas mueren
de asma al día¹



~3%-10% de los casos se clasifican como **graves^{2*}**

ABAP: agonista β adrenérgico de acción prolongada; ICS: corticoesteroides inhalados.

*El asma grave no está controlada a pesar del cumplimiento terapéutico optimizado con dosis altas de ICS-ABAP y del tratamiento de los factores contribuyentes, o empeora cuando se reduce el tratamiento con dosis altas.²

1. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022. Accessed 22 September 2023. <http://www.globalasthmareport.org>. 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

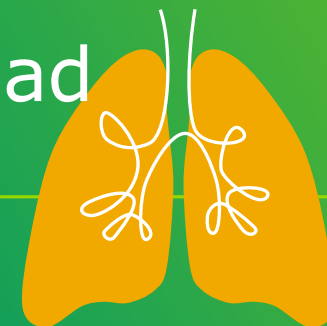
Lograr el control del asma a largo plazo es un objetivo principal en el manejo de los pacientes



Empeoramiento de la progresión de la enfermedad y potencial de remodelación tisular

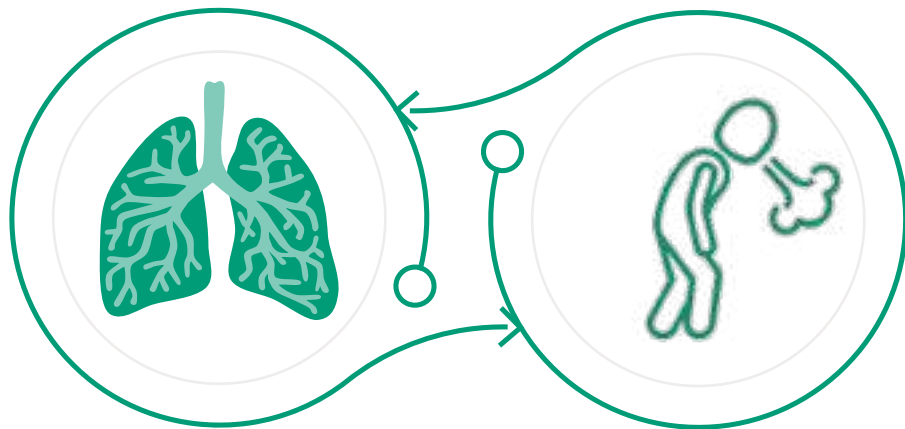


El deterioro de la función pulmonar y las exacerbaciones están interconectadas y empeoran la progresión de la enfermedad



La función pulmonar es un factor de riesgo pronóstico independiente de los síntomas del asma

La función pulmonar y las exacerbaciones están interconectadas^{1,2}



**Función pulmonar
Deterioro**

Crisis

La limitación del flujo de aire es un factor de riesgo de exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar³

Independientemente de los niveles de síntomas, un FEV₁ bajo es un factor de riesgo de:

- Exacerbaciones, especialmente FEV₁ <60 % del valor previsto
- Deterioro de la función pulmonar

Si los síntomas son escasos, un FEV₁ bajo sugiere una limitación del estilo de vida

- 0 -

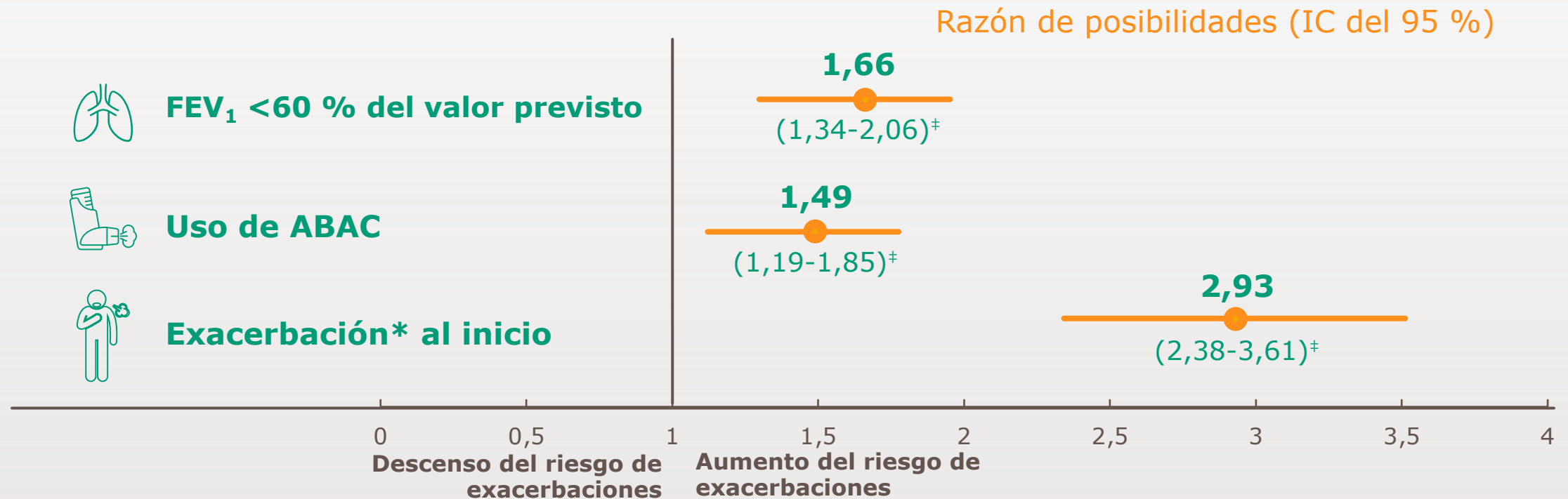
Mala percepción de la limitación del flujo de aire, que puede deberse a una inflamación de las vías respiratorias no tratada

FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

1. Zeiger RS, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(2):81-87. 2. Matsunaga K, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;3(5):759-764. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

Una función pulmonar deficiente aumenta significativamente el riesgo de futuras exacerbaciones del asma grave

Factor pronóstico del riesgo de exacerbación grave* en el mes 12 en pacientes ≥ 12 años con asma grave o difícil de tratar del estudio TENOR (N = 2094)[†]



Adapted from *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Vol 108/No. 2, Zeiger RS, et al, Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations, pp81-87, Copyright 2012, with permission from Elsevier.

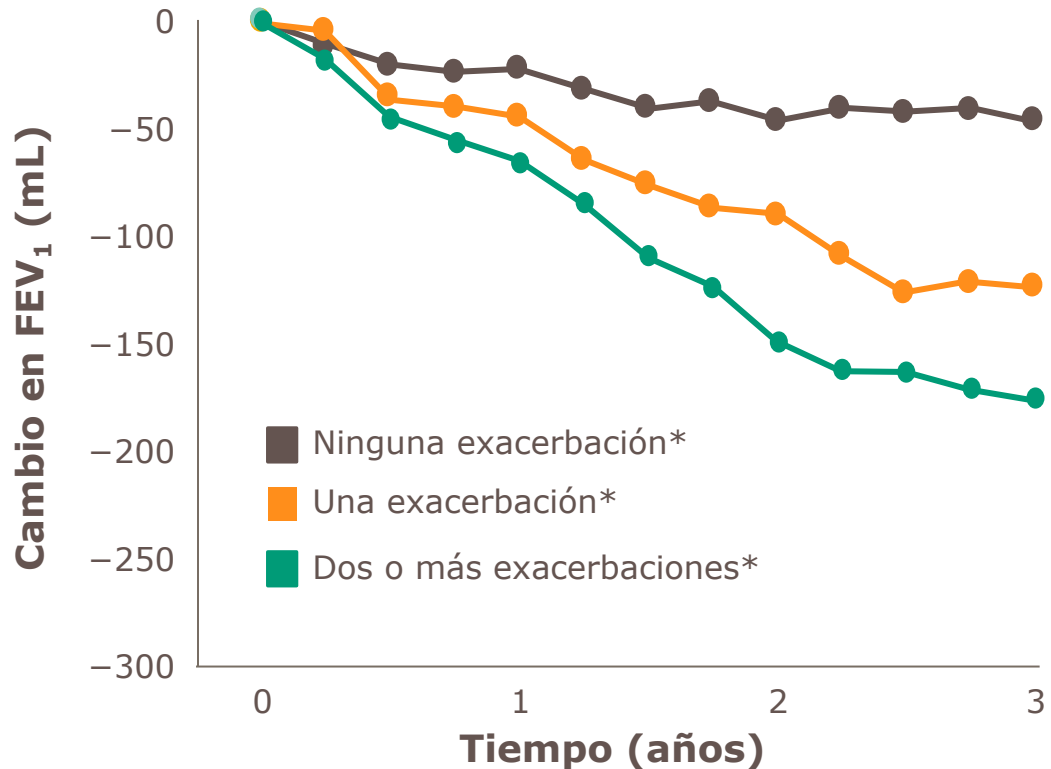
ABAC: agonista β adrenérgico de acción corta; IC: intervalo de confianza; NHLBI: Instituto nacional del corazón, los pulmones y la sangre (National Heart, Lung, and Blood Institute); FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Se define como hospitalización, visita al servicio de urgencias o ciclo de corticoesteroides sistémicos a los 12 meses. [†]Los datos del análisis incluyeron a pacientes del estudio TENOR con visitas del estudio iniciales y del mes 12 y a aquellos con datos iniciales completos para clasificar el control del asma en función del dominio de deterioro de las directrices del NHLBI de 2007. [‡] $P < 0,001$

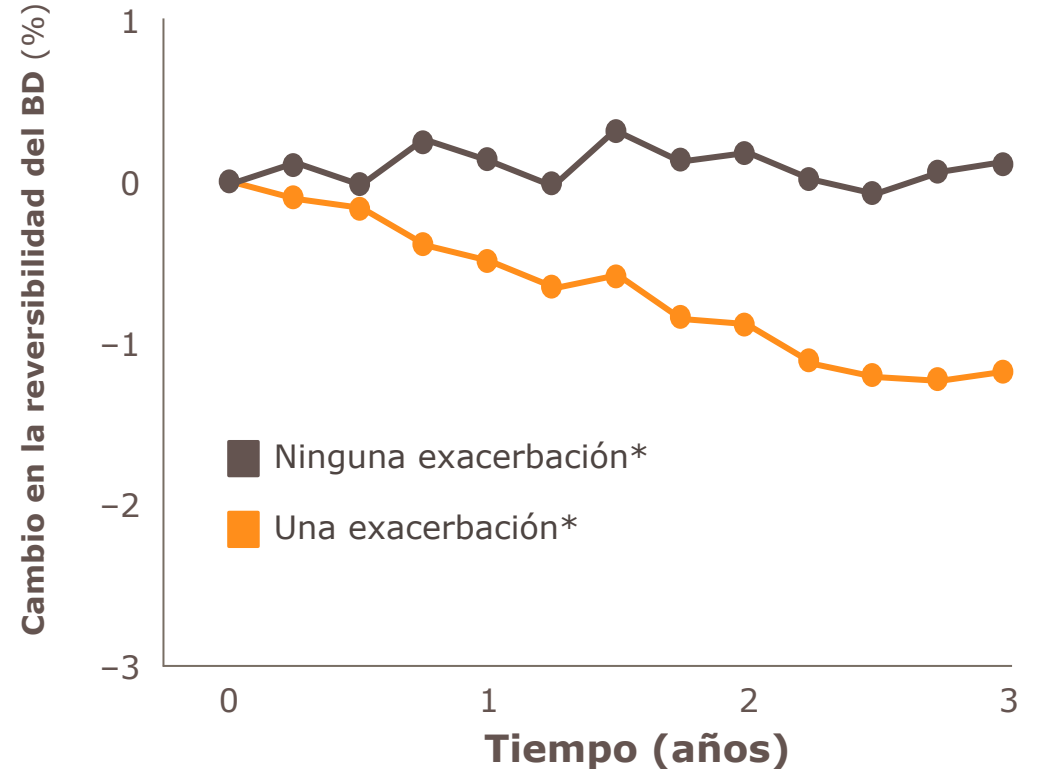
Zeiger RS, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(2):81-87.

Las exacerbaciones del asma se correlacionan significativamente con la progresión de la limitación irreversible del flujo de aire

Cambio en la función pulmonar a lo largo del tiempo en pacientes con asma controlada y no controlada (N = 128)



Reversibilidad del BD a lo largo del tiempo en pacientes con asma controlada y no controlada (N = 128)



Figures reprinted from *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 3/issue 5, Matsunaga K, et al. Progression of Irreversible Airflow Limitation in Asthma: Correlation with Severe Exacerbations, pp 759-764.e1. Copyright © 2015, with permission from Elsevier.

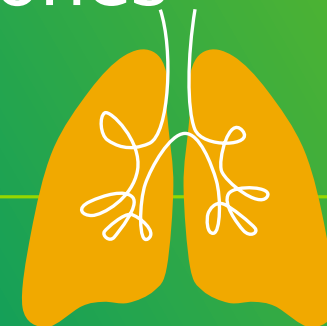
BD: broncodilatador; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Las exacerbaciones se definen como acontecimientos fuera del intervalo habitual de variación diaria del asma del paciente, que requieren un cambio en el tratamiento de control.

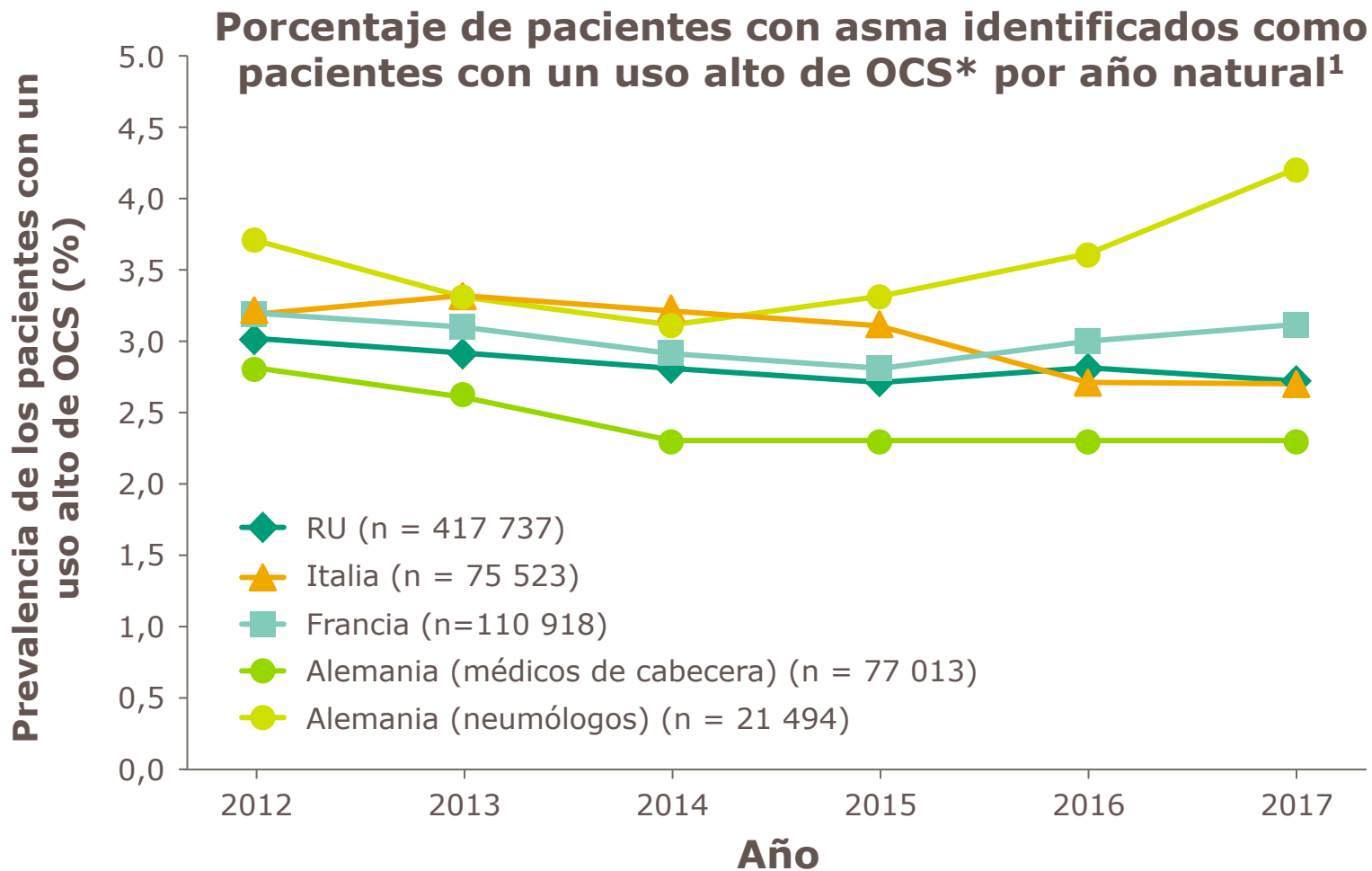
Matsunaga K, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;3(5):759-764.



El uso de OCS sigue siendo alto a pesar de sus riesgos asociados y de las recomendaciones para reservar los OCS



La prevalencia del uso de OCS no ha disminuido



El 64 % de los **pacientes con asma grave** son dependientes de OCS^{2†}

Figure reprinted from Tran TN, et al. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1902363. This is an open access article under the CC BY-NCND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). OCS: corticoesteroide oral; MC: médico de cabecera; RU: Reino Unido.

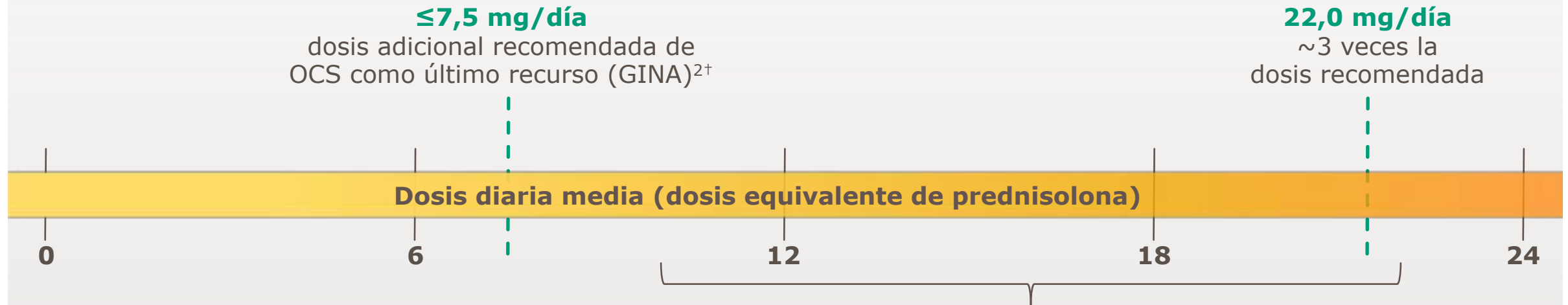
*Los pacientes con un uso alto de OCS se definieron como aquellos con una dosis acumulada de ≥ 450 mg en un plazo de 90 días (dosis media diaria de OCS de ≥ 5 mg). [†]De los 437 pacientes de >12 años con asma grave, el 64,1 % tomaba OCS de forma crónica, según lo notificado por la Red de Asma Grave de Italia.²

1. Tran TN, et al. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1902363. 2. Heffler E, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1462-1468.

A los pacientes se les receta dosis más altas de OCS de lo recomendado en la GINA

Metanálisis de 23 estudios

Intervalo observado de dosis diaria de OCS en pacientes con asma grave^{1*}



En el **~50 %** de los estudios que notificaron la dosis de OCS a largo plazo, la dosis media fue de **10-22 mg/día¹**

OCS: corticoesteroide oral; SCS: corticoesteroide sistémico; GINA: Iniciativa Global para el Asma (Global Initiative for Asthma).

*Datos de la revisión sistemática de la bibliografía médica de estudios observacionales (N = 139) realizados en Europa, Norteamérica y Asia que documentan la práctica clínica en el mundo real con respecto al uso del tratamiento con OCS/SCS para la población general con asma y, especialmente, para pacientes con enfermedad más grave.¹ † GINA recomienda la adición de OCS en dosis bajas como último recurso, después de la optimización del tratamiento existente, como opción de tratamiento para adultos con asma grave.²

1. Bleecker ER, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):276-293. 2. Global Initiative for Asthma 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

El uso de OCS tanto a corto como a largo plazo se asocia a EA

El 93 % de los pacientes con asma grave tienen al menos 1 afección relacionada con el uso de OCS^{1*}



El uso a corto plazo de OCS puede dar lugar a²:



Los EA a largo plazo de los OCS incluyen¹⁻⁴:

Mentales

- Trastornos del sueño

- Depresión
- Ansiedad

- Vértigo
- Psicosis

Físicos

- Aumento del riesgo de infección
- Aumento del riesgo de fractura
- Aumento del riesgo de tromboembolia

- Cambios de peso
- Osteoporosis
- Hiperglucemia
- Úlcera péptica

- Cataratas
- Diabetes
- Hipertensión
- Supresión suprarrenal

EA: efecto adverso; OCS: corticoesteroide oral; RU: Reino Unido.

*Los pacientes fueron inscritos en un estudio transversal durante el tratamiento en el Reino Unido.¹

1. Price DB, et al. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204. 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>. 3. Volmer T, et al. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800703. 4. Sarnes E, et al. *Clin Ther*. 2011;33(10):1413-1432.

Los EA relacionados con OCS y la morbilidad dan lugar a más costes sanitarios y más utilización de recursos sanitarios

~2x

**Costes totales anuales*
de los EA relacionados
con OCS**

en pacientes con asma grave
frente a pacientes sin asma¹

~6x

**Costes anuales de las
enfermedades concomitantes
relacionadas con
OCS**

para pacientes con
exposición a OCS alta frente a pacientes
con exposición a OCS baja²⁺

**El bajo coste de adquisición de los OCS
se ve compensado por la carga para los sistemas sanitarios debida a los costes de los EA
relacionados con los OCS³⁺**

EA: efectos adverso; OCS: corticoesteroide oral; RU: Reino Unido.

*Los costes totales anuales incluyen los siguientes EA relacionados con OCS: diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedad renal crónica, osteopenia, fractura, glaucoma, cataratas, hipercolesterolemia, trastorno del sueño, trastorno psiquiátrico, trastorno dispéptico.¹ ⁺Un estudio en el Reino Unido de pacientes con asma.² ⁺Un análisis retrospectivo para calcular la prevalencia y la carga de atención sanitaria de los posibles efectos secundarios relacionados con OCS en pacientes de ≥ 18 años con asma. Se identificó a los pacientes con un uso alto de OCS como pacientes que habían recibido un suministro de OCS de al menos 30 días.³

1. Canonica GW, et al. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100007. 2. Price D, et al. *Eur Respir Rev.* 2020;29:190151. 3. Luskin AT, et al. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:641-648.

Se ha propuesto un plan estratégico paso a paso para ahorrar OCS en el asma grave





Asma e Inflamación de tipo 2



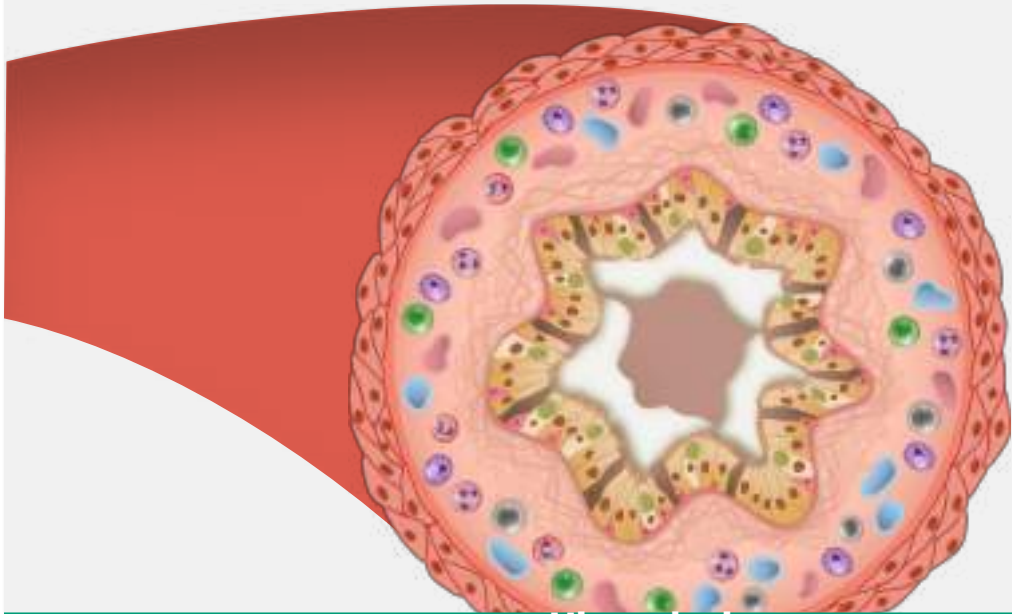


La IL-4 e IL-13 son factores clave y centrales del asma de tipo 2



El asma se caracteriza por la inflamación crónica de las vías respiratorias¹

Inflamación crónica de las vías respiratorias¹⁻³



Obstrucción de las vías respiratorias

Hiperplasia e hipertrofia del músculo liso de las vías respiratorias

Daño al epitelio/barrera de las vías respiratorias

Hiperplasia de células caliciformes

Hipersecreción mucosa

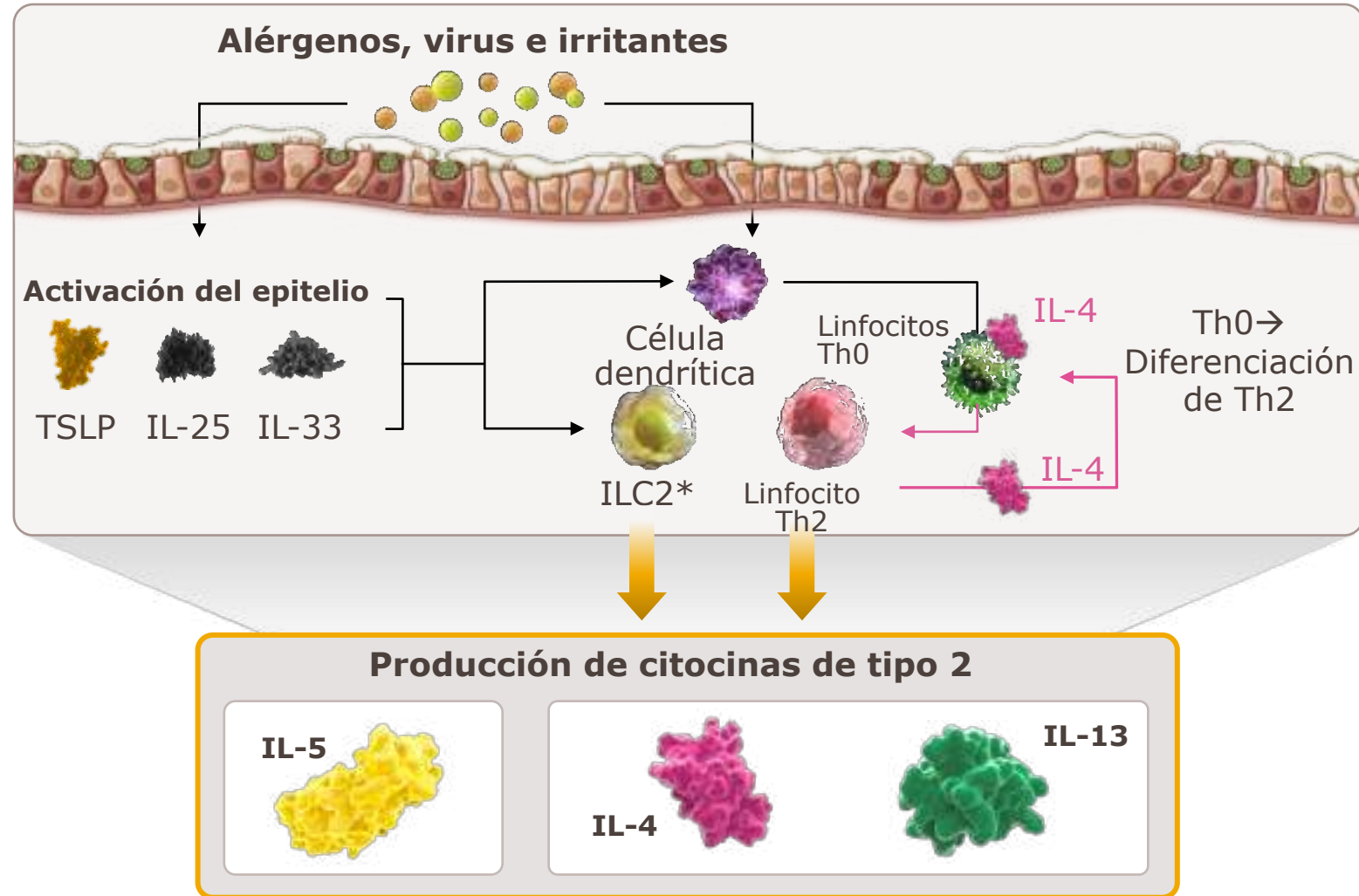
Remodelación de las vías respiratorias

Los cambios fisiopatológicos dan lugar a las manifestaciones clínicas a menudo asociadas con el asma:

- Síntomas respiratorios^{2,4}
 - Sibilancias
 - Disnea
 - Opresión en el pecho
 - Tos
- Obstrucción/hiperreactividad de las vías respiratorias²
- Exacerbaciones⁴
- Deterioro progresivo de la función pulmonar⁴

1. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. 3. Schleimer RP, Berdnikovs S. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1752-1761. 4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

La IL-4 y la IL-13 son citocinas clave y centrales que impulsan la fisiopatología de las vías respiratorias asociada a la inflamación de tipo 2¹⁻⁴

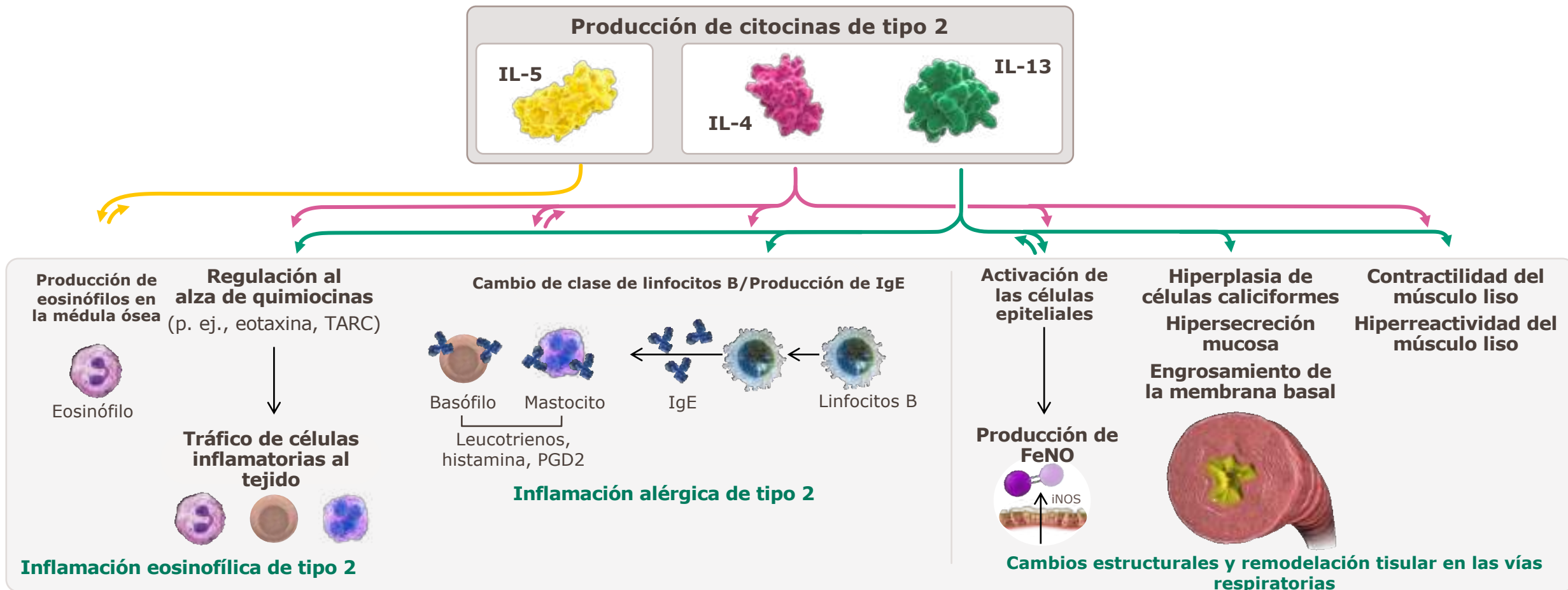


IL: interleucina; ILC2: células linfoides innatas de tipo 2; Th: linfocito T cooperador; TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

*Las células ILC2 no son una fuente primaria de IL-4.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. Fahy JV. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):57-65. 3. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-976. 4. Schleimer RP, Berdnikovs S. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1752-1761.

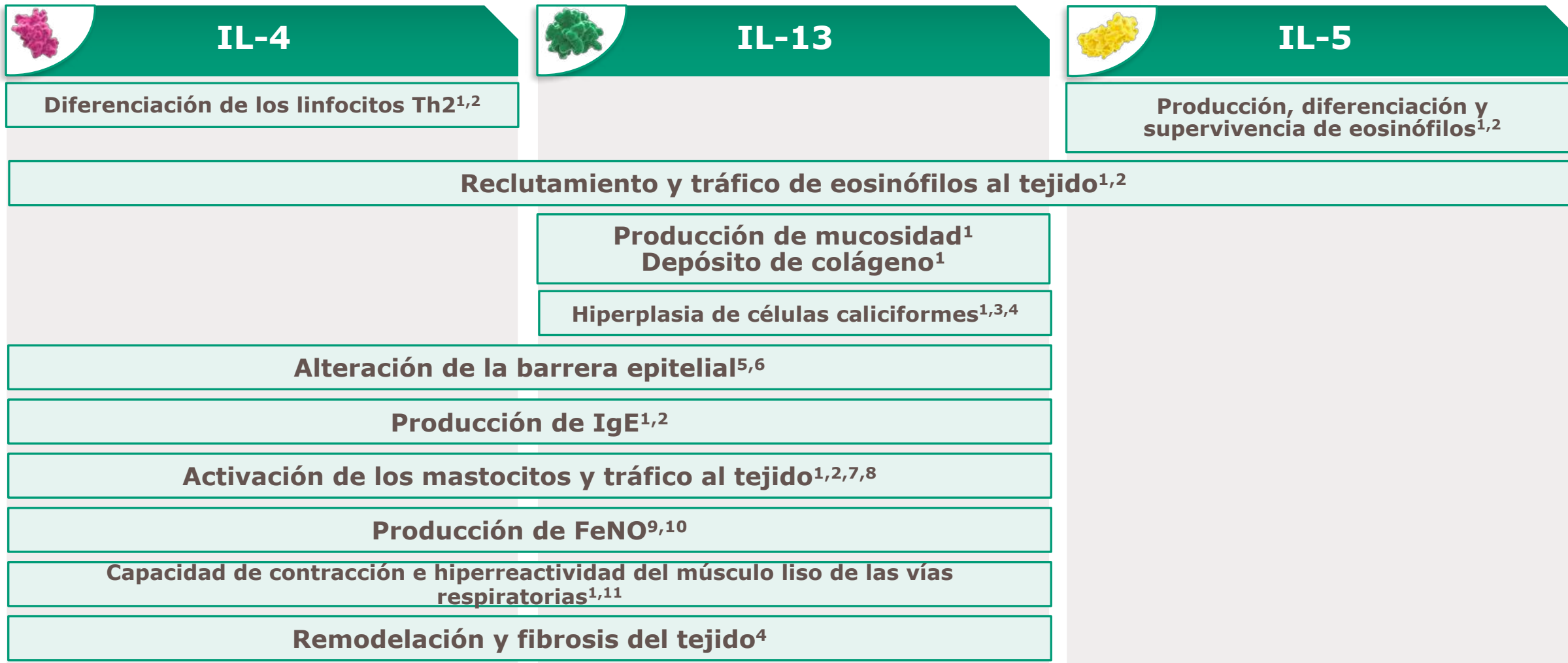
La IL-4 y la IL-13 son citocinas clave y centrales que impulsan la fisiopatología de las vías respiratorias asociada a la inflamación de tipo 2¹⁻¹¹ (cont.)



FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; iNOS: óxido nítrico inducible; PGD2: prostaglandina; TARC: quimiocina regulada y activada del timo.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. Fahy JV. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):57-65. 3. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-976. 4. Rosenberg HR, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1303-1310. 5. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):161-175. 6. Peters MC, et al. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(10):71. 7. Alving K, Malinovschi A. In: Horvath I, de Jongste JC, eds. *European Respiratory Society Monograph.* Vol 49. European Respiratory Society; 2010:1-31. 8. Nilsson G, et al. *Eur J Immunol.* 1995;25(3):870-873. 9. McLeod JJ, et al. *Cytokine.* 2015;75(1):57-61. 10. Le Floc'h A, et al. *Allergy.* 2020;75(5):1188-1204. 11. Galli SJ, et al. *Nature.* 2008;454(7203):445-454.

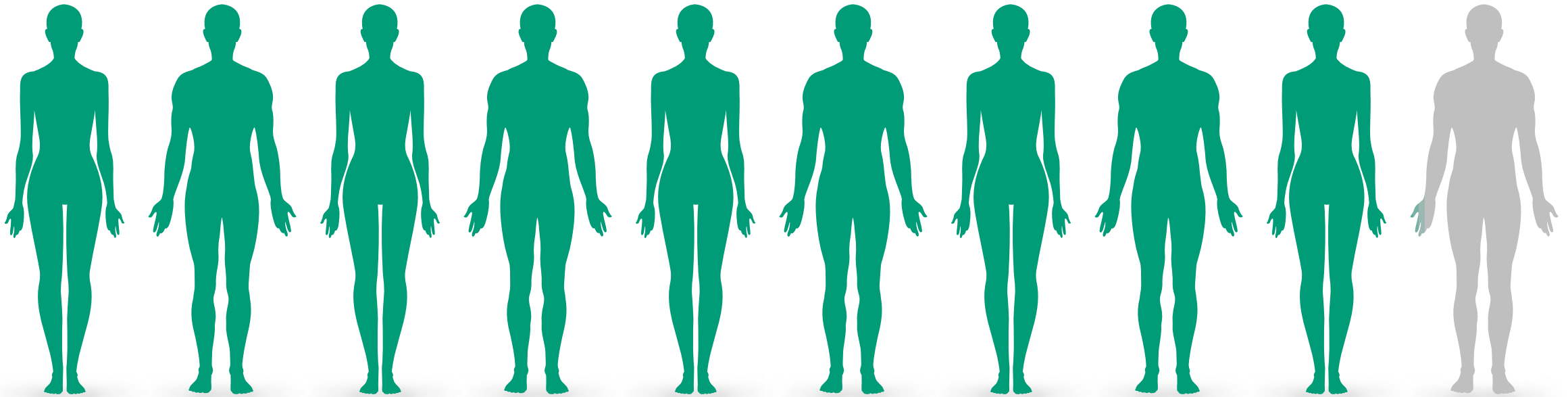
IL-4, -13 y -5 tienen funciones distintas y superpuestas en la vía inflamatoria de tipo 2



FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; Th2= linfocito cooperador de tipo 2.
 1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-976. 3. Corren J. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):415-420. 4. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):161-175. 5. Wawrzyniak P, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):93-103. 6. Georas SN, Rezaee F. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):509-520. 7. Kaur D, et al. *Allergy.* 2006;61(9):1047-1053. 8. McLeod JJA, et al. *Cytokine.* 2015;75:57-61. 9. Peters MC, et al. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(10):71. 10. Alving K, Malinovschi A. *European Respiratory Society Monograph.* Lausanne: European Respiratory Society, 2010;49:1-31. 11. Manson ML, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):808-817.e2.

Existe inflamación de tipo 2 en la mayoría de los pacientes adultos con asma

~9 de cada 10
pacientes con
asma grave pueden tener asma de tipo 2^{1*}

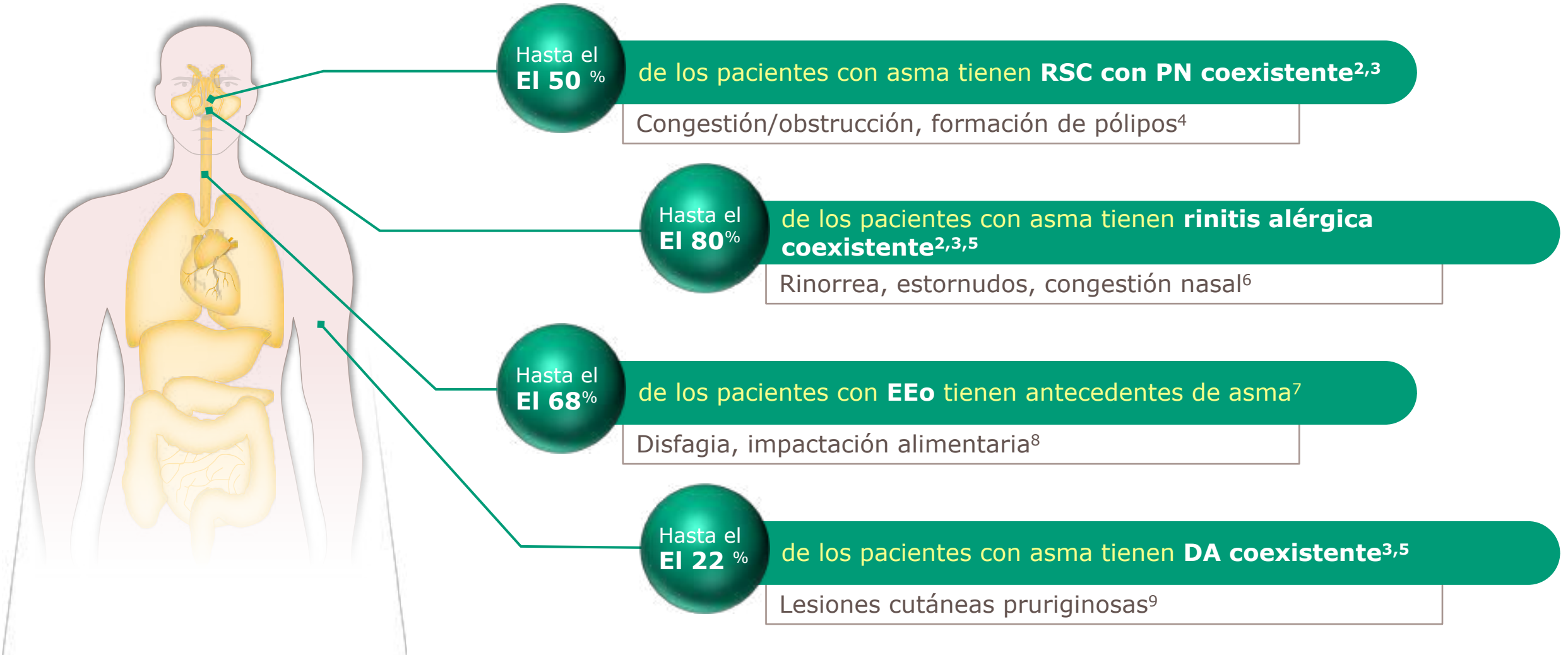


IgE: inmunoglobulina E; Th2-alto: tipo 2 alto.

*Hasta el 88 % de los pacientes adultos con asma grave tienen inflamación de tipo 2. La inflamación de tipo 2 se define como 1 de los 3 fenotipos: asma eosinofílica (eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l); asma atópica (IgE específica de alérgenos $\geq 0,35$ UI/ml para cualquiera de los 9 alérgenos perennes); asma Th2-alto (IgE sérica total ≥ 100 UI/ml + eosinófilos en sangre ≥ 140 células/ μ l).¹⁻⁶

1. Buhl R, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2630-2639.e6. 2. Tran TM, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42. 3. Seys SF, et al. *Respir Res.* 2017;18(1):39. 4. Peters MC, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):388-394. 5. Jackson DJ, et al. *Thorax.* 2018;73(suppl 4):A124-A125. 6. Heaney LG, et al. *Chest.* 2021;160(3):814-830.

*Hasta el 60 % de los pacientes adultos con asma grave tienen otra (1 o más) enfermedad inflamatoria de tipo 2¹



DA: dermatitis atópica; EEo: esofagitis eosinofílica; RSC con PN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

1. Price D, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1173-1183. 2. Maspero J, et al. *ERJ Open Res*. 2022;8(3):00576-2021. 3. Khan AH, et al. *Lung*. 2023;201(1):57-63. 4. Bachert C, et al. *J Asthma Allergy*. 2022;14:127-134. 5. Jantunen J, et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):273-280. 6. Varshney J, Varshney H. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(2):143-9. 7. Durrani SR, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):56-64. 8. Alhmod T, et al. *Clin Exp Gastroenterol*. 2022;15:153-161. 9. Busse WW, et al. *Eur Respir J*. 2021;58(2);2003393.



El asma de tipo 2 se puede identificar utilizando biomarcadores o la necesidad de OCS de mantenimiento



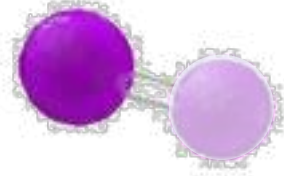
Recomendación de GINA: Determinar la presencia de inflamación de tipo 2 es un paso importante en el tratamiento del asma grave

Evaluar el fenotipo del asma grave* durante el tratamiento con ICS en dosis altas o OCS diarios[†]

Evaluar la presencia de inflamación de tipo 2
(1 o más de los siguientes)



EOS en sangre
≥150 células/μl



FeNO
≥20 ppb



EOS
en esputo ≥2 %



Asma motivada clínicamente
por alérgenos

Antes de suponer que el asma no es de tipo 2

Considerar repetir el análisis de EOS en sangre y la FeNO hasta 3 veces

Por ejemplo:

Cuando el asma empeora

Antes de administrar OCS[†]

≥1-2 semanas después de un ciclo de OCS[†]

Con la dosis más baja posible de OCS[†]

ABAP: agonista β adrenérgico de acción prolongada; ICS: corticoesteroides inhalados; OCS: corticoesteroide oral; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; GINA: Iniciativa Global para el Asma (Global Initiative for Asthma).

*Se define como no controlada a pesar del tratamiento optimizado con dosis altas de ICS-ABAP, o que requiere dosis altas de ICS-ABAP para evitar que se descontrola. [†]Los biomarcadores de inflamación de tipo 2 (EOS en sangre, EOS en esputo y FeNO) a menudo son suprimidos por los OCS.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

Los biomarcadores de tipo 2 indican diferentes aspectos de la vía inflamatoria de tipo 2

Eosinófilo¹⁻³

- Maduración y diferenciación provocadas por la IL-5, tráfico a las vías respiratorias provocado por la IL-4 y la IL-13
- Implicadas en el mantenimiento de la inflamación a largo plazo
- Asociadas con obstrucción fija de las vías respiratorias
- Indicador de respuesta a los corticoesteroides



FeNO^{1,4}

- Indicador de inflamación provocada por IL-13
- Producción inducida por IL-4 e IL-13
- Indicador de respuesta a los corticoesteroides
- Útil para evaluar la gravedad del asma



IgE^{1,2}

- Asociadas a atopia
- Secreción inducida por IL-4 e IL-13



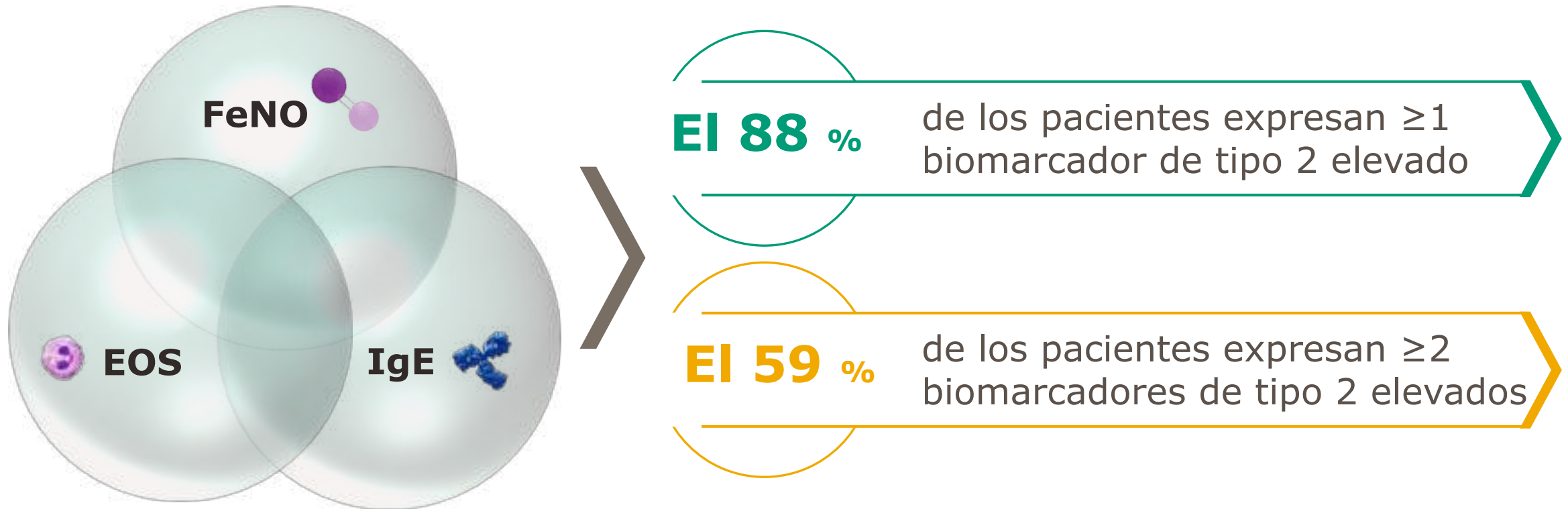
Ningún biomarcador individual refleja todo el espectro de inflamación de tipo 2 en el asma¹

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina.

1. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-175. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. 3. Carr TF, et al. *World Allergy Organ J*. 2016;9:21. 4. Alving K, Malinovschi A. In: Horvath I, de Jongste JC, eds. *European Respiratory Society Monograph*. Vol 49. European Respiratory Society; 2010:1-31.

La mayoría de los adultos con asma grave expresan ≥ 1 biomarcador de tipo 2 elevado

Hubo un solapamiento sustancial en los biomarcadores de tipo 2* en la cohorte de asma grave de ISAR (N = 1175)



EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; ISAR: Registro internacional de asma grave (International Severe Asthma Registry).

*Dentro del ISAR, se analizaron datos de adultos con asma grave con biomarcadores disponibles (N = 1175) de 10 países de Norteamérica, Europa y Asia, con umbrales preespecificados para la positividad de biomarcadores (IgE total ≥ 75 UI/ml, eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ml y FeNO ≥ 25 ppb); y con análisis de grupos jerárquicos utilizando biomarcadores como variables continuas. Se observaron grupos diferenciados con un solapamiento significativo de la positividad de biomarcadores en el asma grave.

Denton E, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2680-2688.e7.

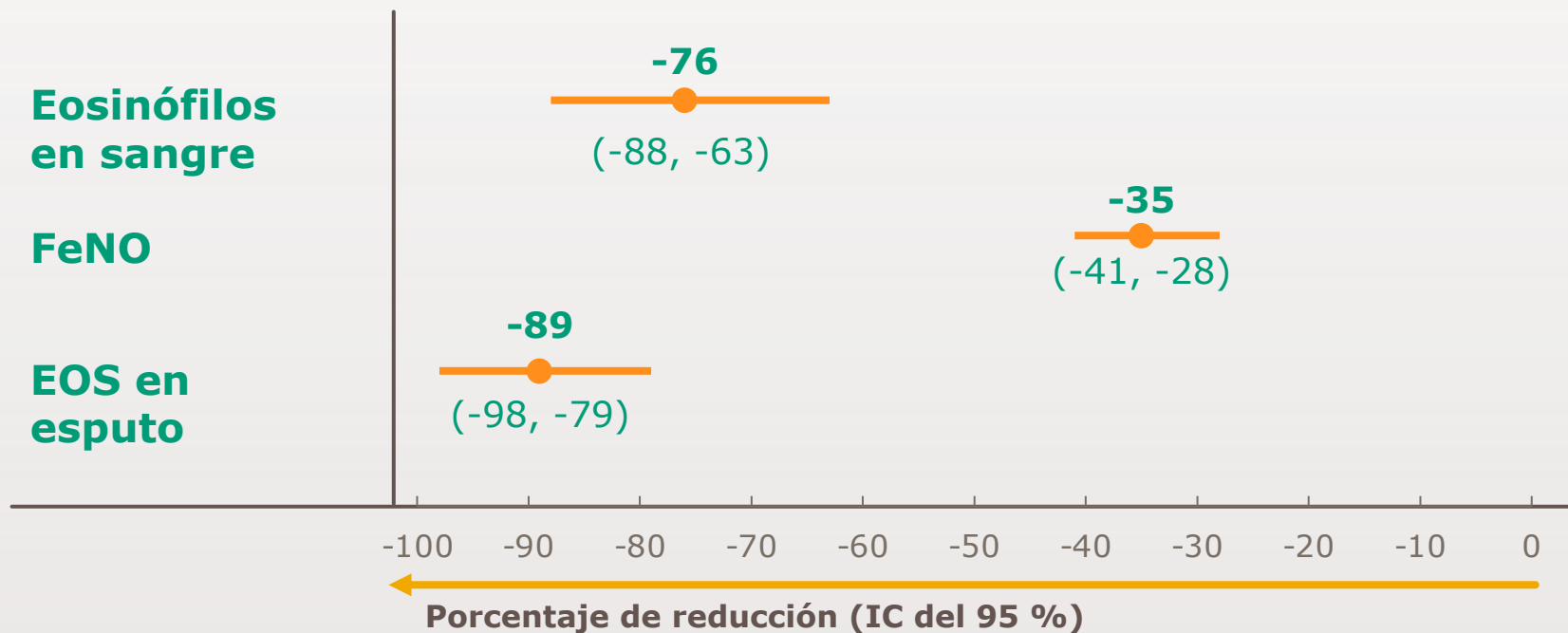
A menudo, los OCS suprimen los biomarcadores de tipo 2



Los pacientes que requieren OCS de mantenimiento también pueden tener inflamación subyacente de tipo 2²

Cambio porcentual en los biomarcadores de tipo 2 tras el uso de OCS* en un metanálisis¹

N = 1608 pacientes con asma en 61 estudios



EOS = eosinófilos; OCS = corticoesteroide oral; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico; IC = intervalo de confianza.

*El uso de OCS fue de corta duración o de mantenimiento.

Gráfica creada a partir de: 1. Busby J, et al. *Respir Med.* 2020;173:106156. 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

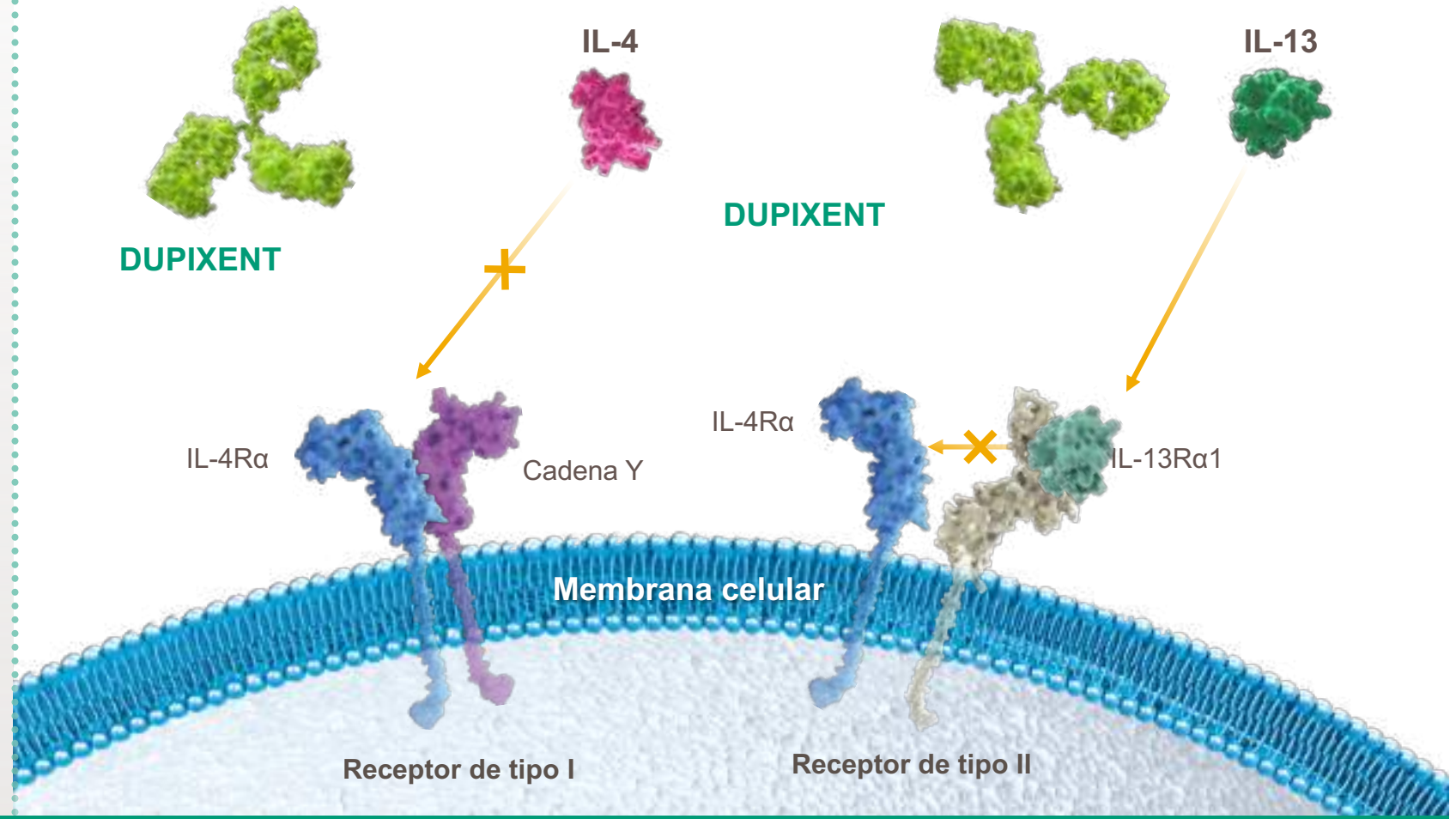


DUPIXENT actúa sobre la inflamación subyacente de tipo 2 en el asma grave



DUPIXENT es el primer inhibidor doble de la señalización de IL-4 e IL-13

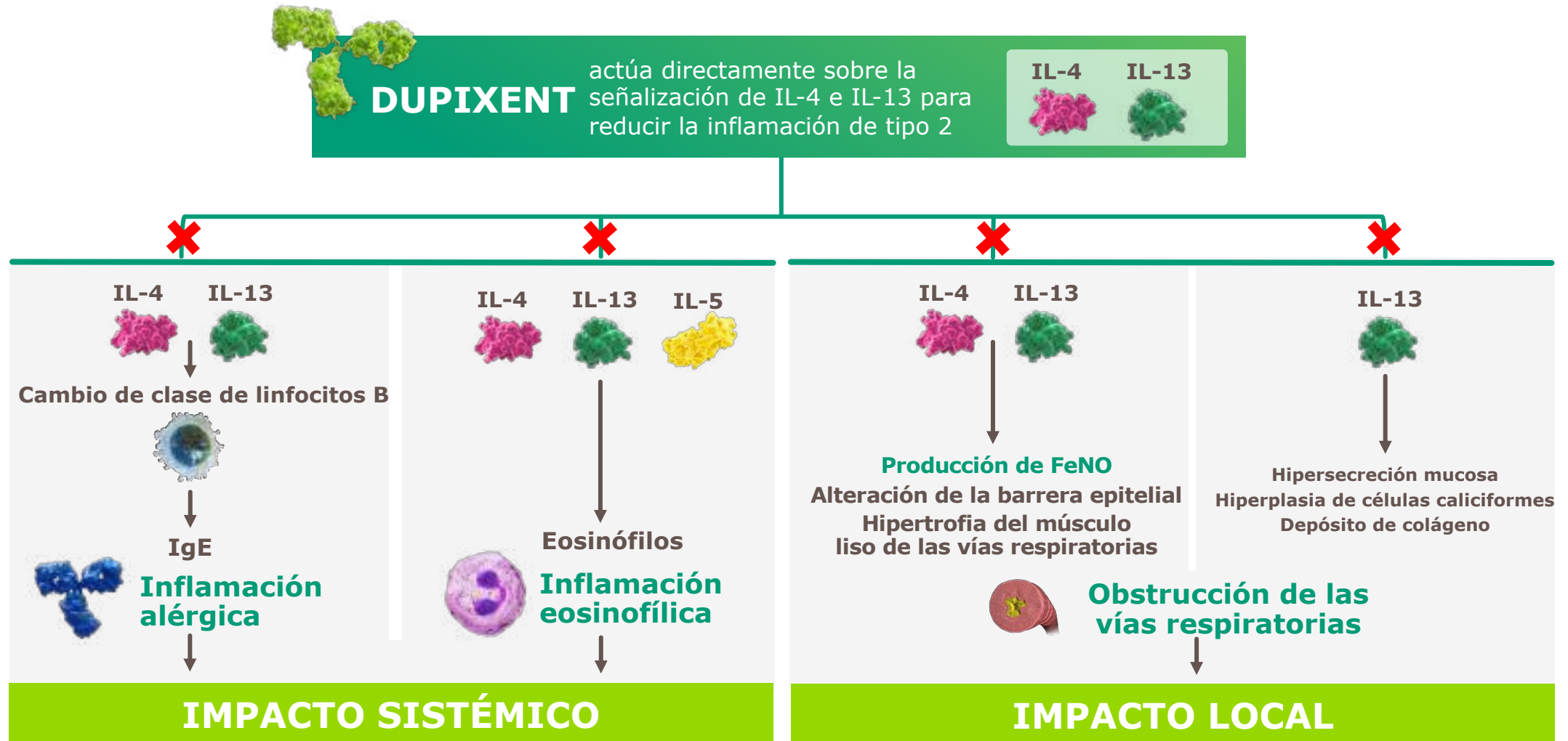
DUPIXENT se une al receptor alfa de IL-4 e inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, que desempeñan funciones centrales en la inflamación de tipo 2¹⁻³



IL: interleucina; IL-4Rα: receptor alfa de la interleucina 4; IL-13Rα1: receptor alfa 1 de la interleucina 13.

1. Dupixent (dupilumab) [summary of product characteristics]. 2023. 2. Le Floch A, et al. *Allergy*. 2020;75(5):1188-1204. 3. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.

DUPIXENT actúa de forma local y sistémica para dirigirse a la inflamación de tipo 2¹⁻⁴

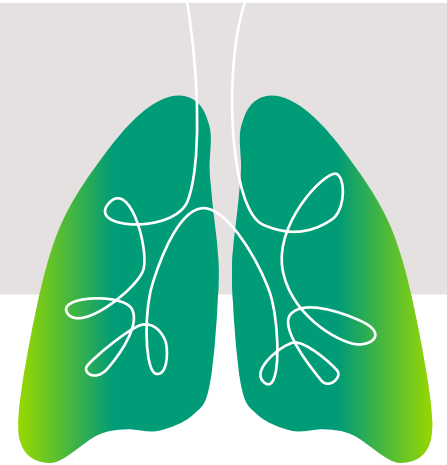


FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. Dupixent (dupilumab) [summary of product characteristics]. 2024. 3. Junttila IS. *Front Immunol.* 2018;9:888. 4. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):161-175.



DUPIXENT para el tratamiento
del asma grave





DUPIXENT se evaluó en estudios a largo plazo en diversos tipos de pacientes



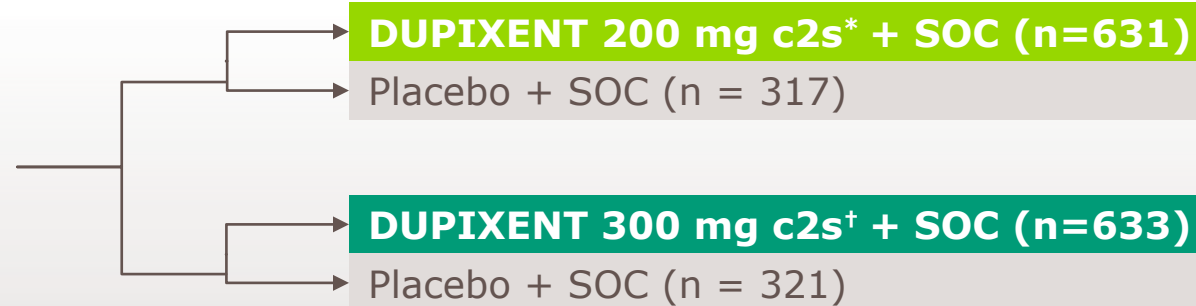
Ensayos fundamentales con DUPIXENT: Diseño del estudio

POBLACIÓN NO DEPENDIENTE DE COS¹

QUEST(52 semanas)

(N = 1902) Aleatorizados 2:2:1:1

Criterios de valoración principales: Tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación de asma grave durante 52 semanas; cambio desde el inicio hasta la semana 12 en el FEV₁

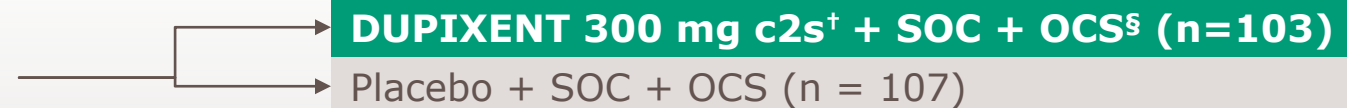


POBLACIÓN DEPENDIENTE DE OCS^{2†}

VENTURE: 24 semanas

(N = 210) Aleatorizados 1:1

Criterio de valoración principal: Reducción porcentual de la dosis de OCS desde el inicio hasta semana 24 mientras se mantiene el control del asma



c2s: una vez cada 2 semanas; OCS: corticoesteroide oral; SOC: estándar de tratamiento; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; .

*Con una dosis de carga de 400 mg.¹

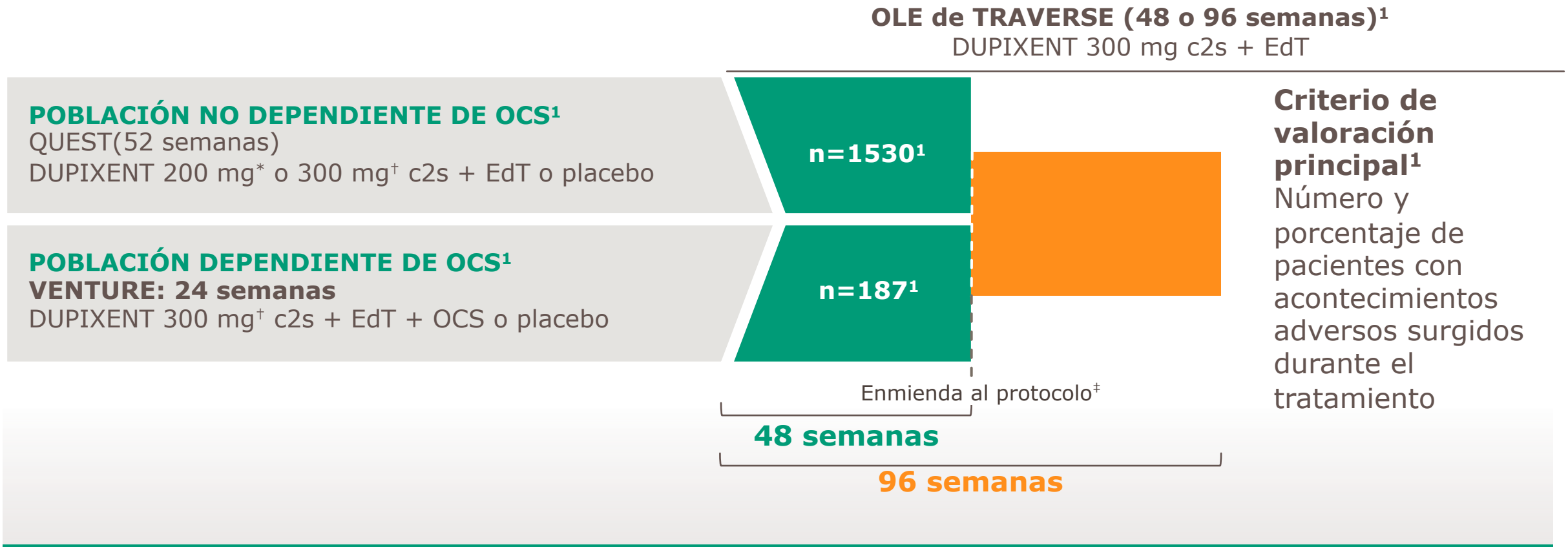
†Con una dosis de carga de 600 mg.^{1,2}

‡Los pacientes dependientes de OCS necesitaron corticoesteroides orales diarios, además del uso con regularidad de corticoesteroides inhalados en dosis altas más un controlador adicional.²

§La dosis de OCS se fue reduciendo cada 4 semanas durante la fase de reducción de OCS (semanas 4-20), siempre y cuando el asma se mantuviera bajo control.²

1. Castro M, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496. 2. Rabe KF, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-2485.

La extensión abierta de LIBERTY ASTHMA TRAVERSE evaluó los resultados clínicos con DUPIXENT durante ~3 años



c2s: una vez cada 2 semanas; OCS: corticoesteroide oral; OLE: open-label extension; EdT: estándar de tratamiento.

*Con una dosis de carga de 400 mg.²

[†]Con una dosis de carga de 600 mg.^{2,3}

[‡]La enmienda al protocolo acortó el periodo de tratamiento de 96 a 48 semanas debido a la acumulación de datos de seguridad de DUPIXENT en múltiples indicaciones en un entorno de ensayo clínico.¹

1. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):11-25. 2. Castro M, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496. 3. Rabe KF, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-2485.



En el asma de tipo 2 no controlada, DUPIXENT proporciona mejoras rápidas y sostenidas en todas las medidas clínicas





Timothy*

Ejemplo de caso de paciente: Timothy* Asma de tipo 2 (≥1 biomarcadores de tipo 2 elevados)

Paciente de 45 años

Edad de inicio del asma: 10 años

Dolencias

- Sibilancias y opresión en el pecho
- Tos productiva de esputo amarillo
- Los síntomas del asma afectan a sus actividades diarias y disminuyen su productividad laboral
- 4 días de trabajo perdidos en el mes anterior

Medicamentos

- ICS en dosis altas/ABAP + AMAP
- Notifica el cumplimiento de la pauta posológica actual

Exacerbaciones anuales:
2

FEV₁:
El 59 %

Visitas a UR (año anterior):
1

Biomarcadores de tipo 2

| | |
|------------------------------------|------------|
| EOS en sangre (células/μl): | 448 |
| FeNO (ppb): | 52 |
| IgE (UI/ml): | 74 |

ACQ-5:
2,8

ABAP: agonista β adrenérgico de acción prolongada; ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos; AMAP: antagonista muscarínico de acción prolongada; ICS: corticoesteroides inhalados; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; UR: servicio de urgencias; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Paciente hipotético.

La población de pacientes de TRAVERSE demostró biomarcadores elevados de inflamación de tipo 2 al inicio de QUEST

TRAVERSE (ensayo de extensión abierta)

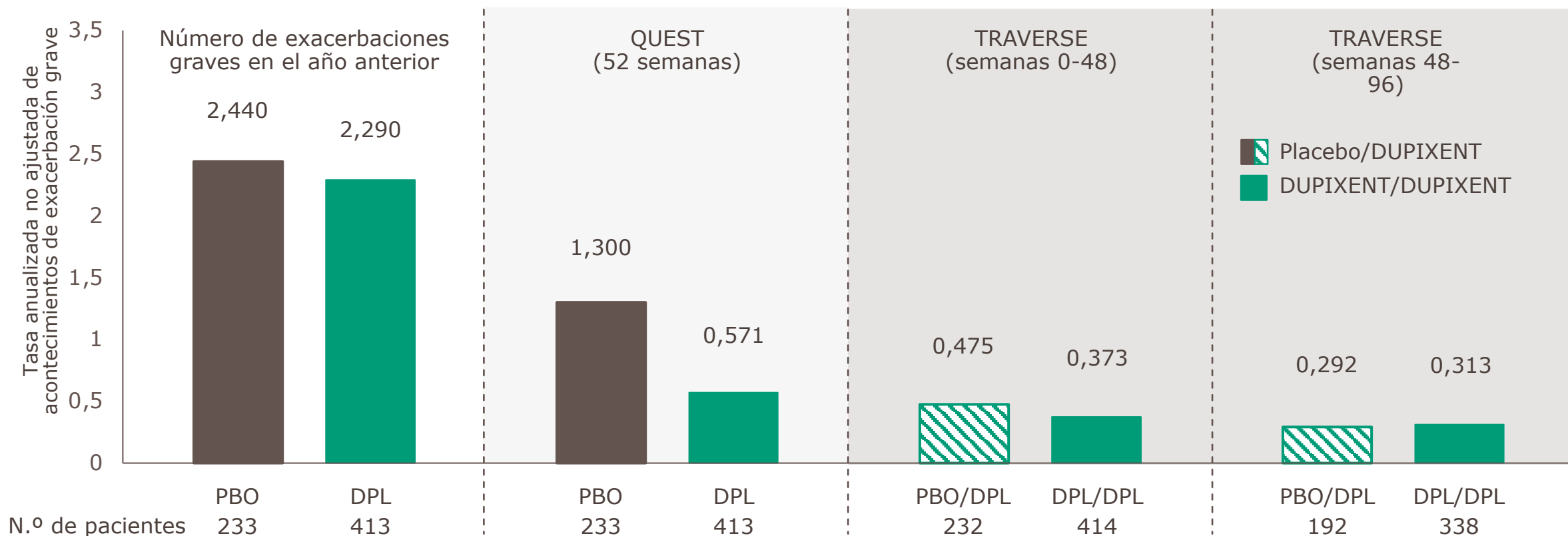
Características iniciales en el estudio QUEST de ICS en dosis alta en el subgrupo inicial

| | Placebo/DUPIXENT (n=283) | DUPIXENT/DUPIXENT (n=513) |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| Media de edad (DE), años | 49,4 (13,6) | 49,6 (14,0) |
| Sexo femenino, n (%) | 192 (67,8) | 322 (62,8) |
| Número de exacerbaciones en el año anterior al estudio original (DE) | 2,4 (2,1) | 2,3 (2,0) |
| FEV ₁ previo al broncodilatador, % previsto (DE) | 57,6 (12,8) | 56,5 (14,0) |
| Puntuación de ACQ-5, escala de 0 a 6 (DE) | 2,85 (0,77) | 2,92 (0,85) |
| EOS en sangre, células/μl (C1-C3) | 280,0 (130,0-510,0) | 250,0 (130,0-470,0) |
| IgE total, UI/ml (C1-C3) | 181,0 (63,0-406,0) | 162,5 (59,0-459,0) |
| FeNO, ppb (C1-C3) | 25,0 (15,0-42,0) | 24,0 (14,0-41,0) |

Las tasas de exacerbaciones graves se redujeron en pacientes con asma de tipo 2 grave tratados con DUPIXENT

Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves* (criterio de valoración de eficacia)



ICS = corticoesteroide inhalado; DPL = DUPIXENT; PBO = placebo.

*Se considera que el paciente no presenta exacerbaciones si no hay episodios de exacerbación durante el periodo del estudio en un punto temporal correspondiente. Si algún paciente presenta episodios con una fecha de finalización que falta, dichos episodios se consideran episodios en curso y, por lo tanto, no se considera que el paciente esté libre de exacerbaciones. Para el análisis de los pacientes sin exacerbaciones al final de la semana 96, solo se consideran los pacientes inscritos durante 2 años en el estudio TRVERSE.

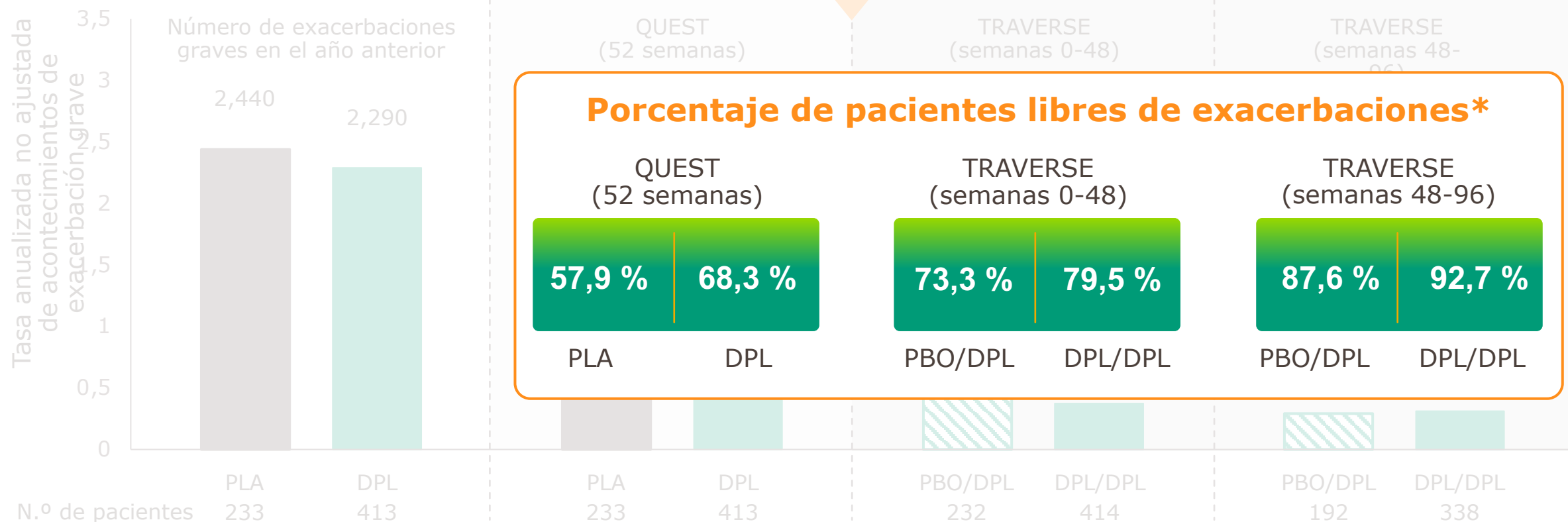
Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

Hasta el 93 % de los pacientes con asma de tipo 2 grave no habían experimentado crisis con DUPIXENT al final del estudio TRAVERSE

Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves* (criterio de valoración de eficacia)

Todos los pacientes tratados con DUPIXENT en TRAVERSE



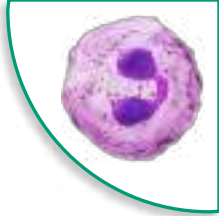
ICS = corticoesteroide inhalado; DPL = DUPIXENT; PBO = placebo.

*Se considera que el paciente no presenta exacerbaciones si no hay episodios de exacerbación durante el periodo del estudio en un punto temporal correspondiente. Si algún paciente presenta episodios con una fecha de finalización que falta, dichos episodios se consideran episodios en curso y, por lo tanto, no se considera que el paciente esté libre de exacerbaciones. Para el análisis de los pacientes sin exacerbaciones al final de la semana 96, solo se consideran los pacientes inscritos durante 2 años en el estudio TRAVERSE. Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.



Se observan mejoras clínicas con DUPIXENT en el asma de tipo 2 no controlada en varios perfiles de biomarcadores

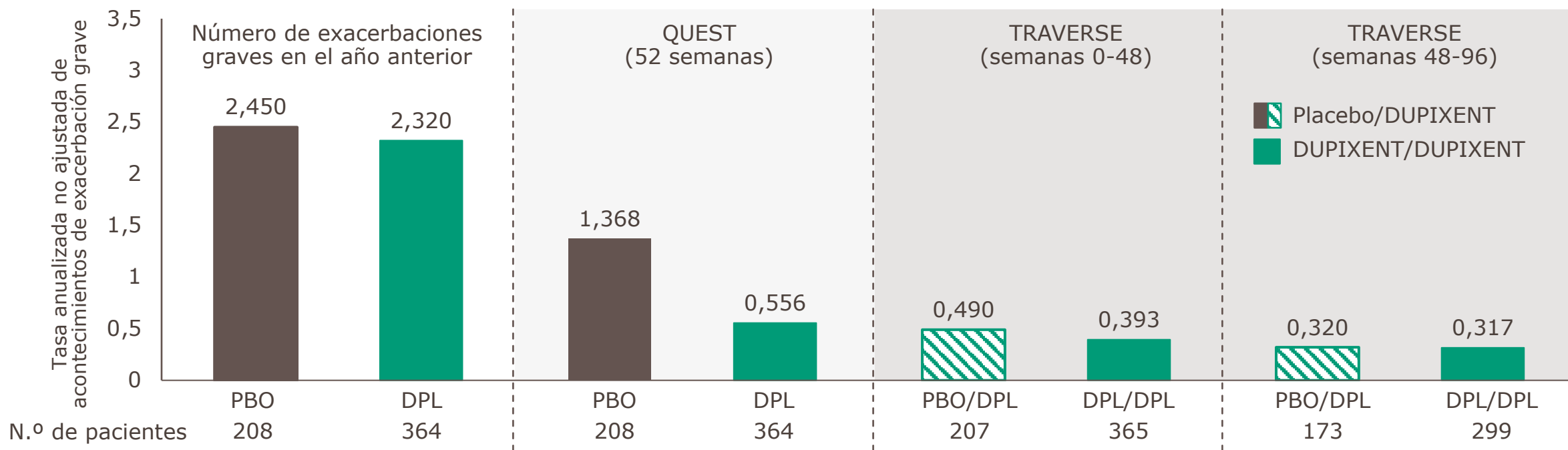




DUPIXENT redujo las tasas de exacerbaciones graves en pacientes con niveles de eosinófilos ≥ 150 células/ μ l

Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

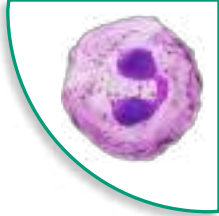
Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves*



ICS: corticoesteroide inhalado; DPL: DUPIXENT; EOS: eosinófilos; PBO: placebo.

*Se considera que el paciente no presenta exacerbaciones si no hay episodios de exacerbación durante el periodo del estudio en un punto temporal correspondiente. Si algún paciente presenta episodios con una fecha de finalización faltante, dichos episodios se consideran episodios en curso y, por lo tanto, no se considera que el paciente esté libre de exacerbaciones. Para el análisis de los pacientes sin exacerbaciones al final de la semana 96, solo se consideran los pacientes inscritos durante 2 años en el estudio TRAVERSE.

Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

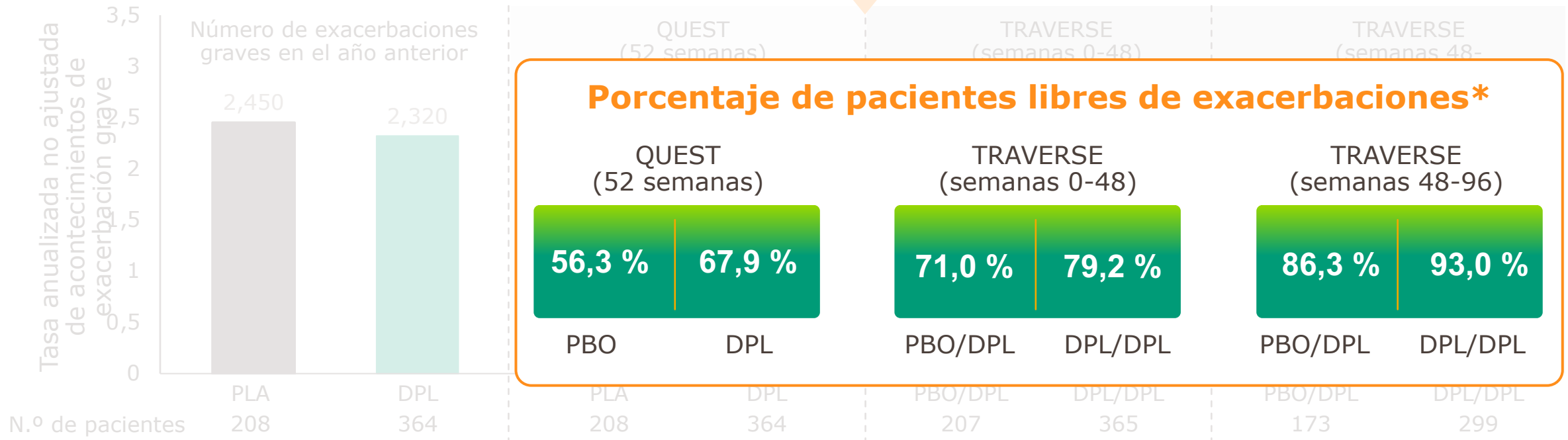


Hasta el 93 % de los pacientes con eosinófilos elevados no habían experimentado exacerbaciones con DUPIXENT al final de TRAVERSE

Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves*

Todos los pacientes tratados con DUPIXENT en TRAVERSE



ICS: corticoesteroide inhalado; DPL: DUPIXENT; EOS: eosinófilos; PBO: placebo.

*Se considera que el paciente no presenta exacerbaciones si no hay episodios de exacerbación durante el periodo del estudio en un punto temporal correspondiente. Si algún paciente presenta episodios con una fecha de finalización faltante, dichos episodios se consideran episodios en curso y, por lo tanto, no se considera que el paciente esté libre de exacerbaciones. Para el análisis de los pacientes sin exacerbaciones al final de la semana 96, solo se consideran los pacientes inscritos durante 2 años en el estudio TRAVERSE.

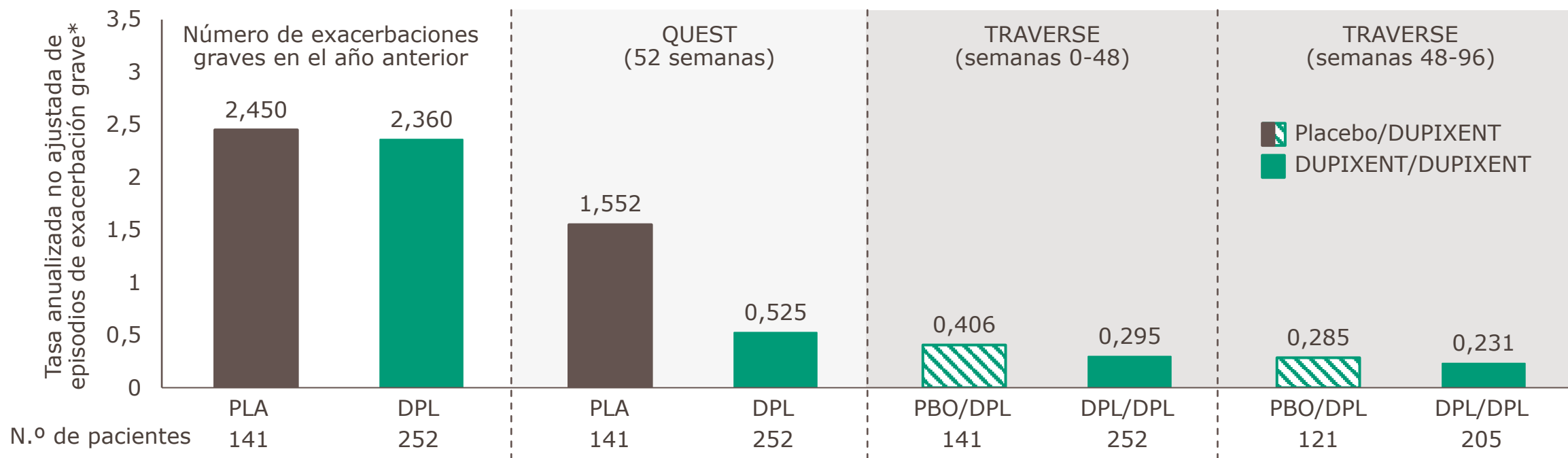
Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

DUPIXENT redujo las tasas de exacerbaciones graves en pacientes con una FeNO ≥ 25 ppb



Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves*



ICS: corticoesteroide inhalado; DPL: DUPIXENT; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; PBO: placebo.

*Se considera que el paciente no presenta exacerbaciones si no hay episodios de exacerbación durante el periodo del estudio en un punto temporal correspondiente. Si algún paciente presenta episodios con una fecha de finalización faltante, dichos episodios se consideran episodios en curso y, por lo tanto, no se considera que el paciente esté libre de exacerbaciones. Para el análisis de los pacientes sin exacerbaciones al final de la semana 96, solo se consideran los pacientes inscritos durante 2 años en el estudio TRAVERSE.

Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

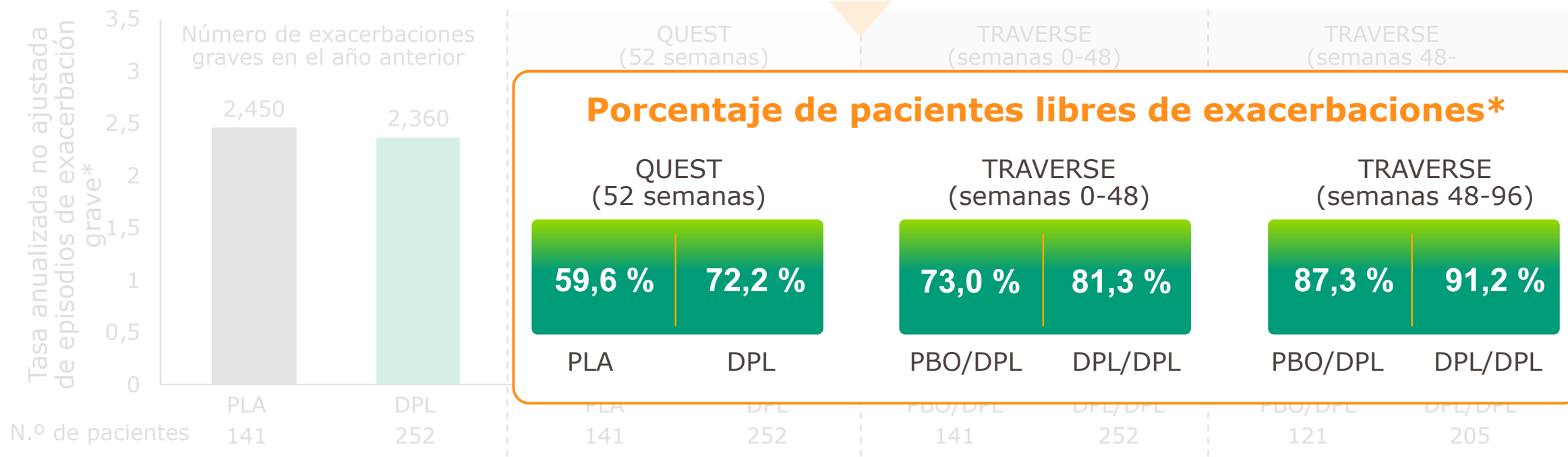


Hasta el 92 % de los pacientes con una FeNO ≥ 25 ppb no habían experimentado exacerbaciones con DUPIXENT al final de TRAVERSE

Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves*

Todos los pacientes tratados con DUPIXENT en TRAVERSE



ICS: corticoesteroide inhalado; DPL: DUPIXENT; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; PBO: placebo.

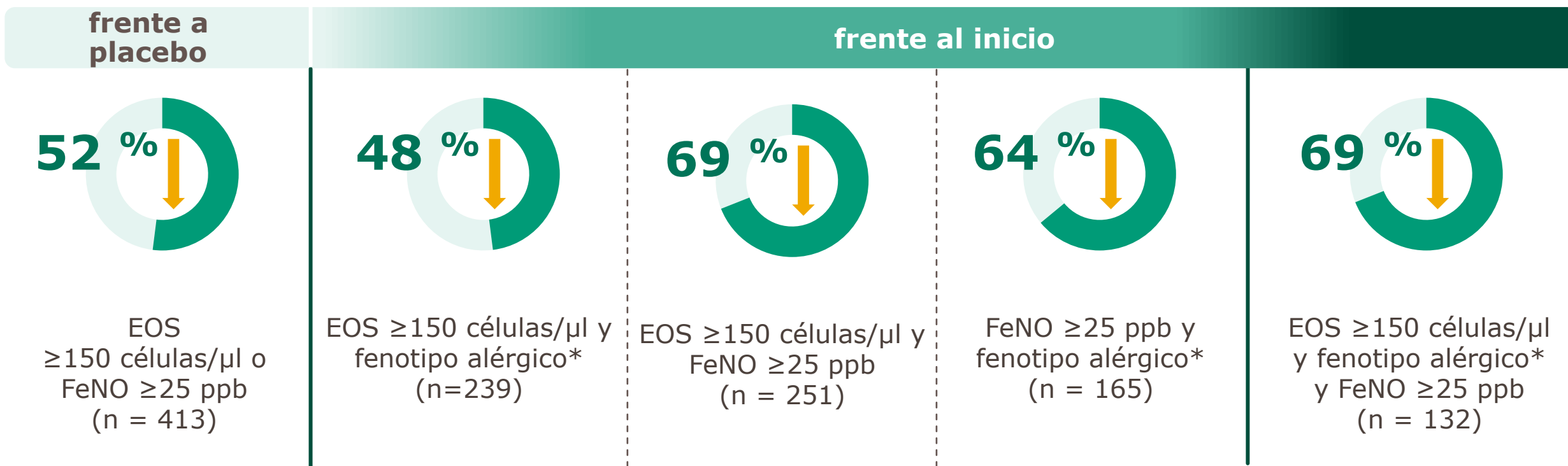
*Se considera que el paciente no presenta exacerbaciones si no hay episodios de exacerbación durante el periodo del estudio en un punto temporal correspondiente. Si algún paciente presenta episodios con una fecha de finalización faltante, dichos episodios se consideran episodios en curso y, por lo tanto, no se considera que el paciente esté libre de exacerbaciones. Para el análisis de los pacientes sin exacerbaciones al final de la semana 96, solo se consideran los pacientes inscritos durante 2 años en el estudio TRAVERSE.

Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

DUPIXENT redujo las tasas de exacerbaciones en pacientes de múltiples perfiles de biomarcadores de tipo 2

Análisis a posteriori de ICS en dosis altas en el subgrupo inicial

Porcentaje de reducción en la semana 52 de QUEST en las tasas de exacerbaciones graves por subgrupo de biomarcadores al inicio



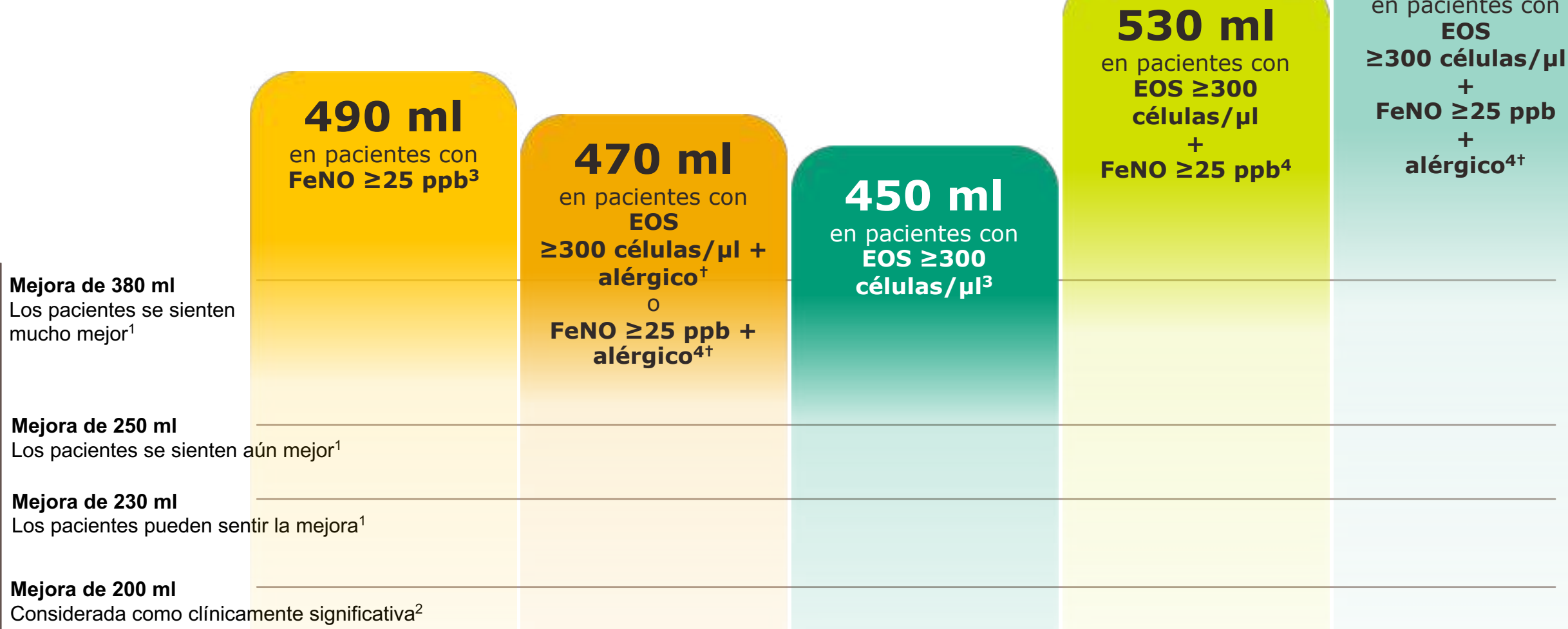
ICS: corticoesteroide inhalado; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E.

*Fenotipo alérgico definido como IgE sérica total inicial ≥ 30 UI/ml y ≥ 1 IgE específica de aeroantígeno perenne $\geq 0,35$ UI/ml al inicio.

Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

La mejora de la función pulmonar con DUPIXENT supera los umbrales de mejora clínicamente relevante

Análisis a posteriori de QUEST de ICS en dosis alta en el subgrupo inicial*



EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

*Cambios con respecto al momento inicial del estudio original en el FEV₁,^{3,4} †Definido como IgE sérica total inicial ≥30 UI/ml y ≥1 IgE específica de aeroantígeno perenne ≥0,35 UI/ml al inicio.

1. Santanello NC, et al. *Eur Respir J*. 1999;14:23-27. 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024.

<https://ginasthma.org/reports/>. 3. Bourdin A, et al. *Allergy*. 2021;76(1):269-280. 4. Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

Timothy es un candidato para el tratamiento biológico con DUPIXENT



Timothy*

Paciente de 45 años



ICS en dosis altas/ABAP + AMAP



2 exacerbaciones anuales



Pérdida de días de trabajo y actividades diarias afectadas

Niveles de EOS en sangre
448 células/ μ l

IgE total
74 IU/ml

FeNO
52 ppb

Funcionalidad pulmonar
FEV₁ del 59 %
Puntuación del cuestionario ACQ-5
2,8

En QUEST/TRVERSE, DUPIXENT mostró

Reducción de las exacerbaciones, incluido el 92,7 % de los pacientes sin exacerbaciones a los ~3 años[†]

Hasta una mejora de 550 ml en la función pulmonar[‡]

El 90 % de los pacientes lograron una mejora clínicamente significativa en ACQ-5[§]

ABAP: agonista β adrenérgico de acción prolongada; ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos; AMAP: antagonista muscarínico de acción prolongada; ICS: corticoesteroides inhalados; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico;

IgE: inmunoglobulina E; INEO: inicio del estudio original; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Paciente hipotético. [†]Desde INEO. [‡] Mejora de 550 ml en el FEV₁ en la semana 52 con respecto a INEO con DUPIXENT (n = 69) en pacientes con dosis altas de ICS con EOS de \geq 300 células/ μ l, FeNO de \geq 25 ppb y fenotipo alérgico. [§]La mejora clínicamente significativa en ACQ-5 fue de \geq 0,5. Pacientes con respuesta definidos como pacientes con mejoras con respecto a INEO \geq 0,5.

Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.



En los pacientes dependientes de OCS, el tratamiento con DUPIXENT redujo o eliminó la necesidad de OCS a la vez que mejoró el control del asma



Ejemplo de caso de paciente: Grace* Asma dependiente de OCS



Grace*

Paciente de 39 años

Edad de aparición del asma: 6 años

Dolencias

- No puede hacer ejercicio durante más de 30 minutos debido a los síntomas
- Sufre de insomnio y depresión, que pueden deberse al uso de OCS

Medicamentos

- Durante el tratamiento de mantenimiento, incluida la dosis alta de ICS/ABAC
- 10 mg/día de OCS durante el último año
- Notifica el cumplimiento de la pauta posológica actual

Exacerbaciones
anuales:

2

ACQ-5:

2,5

FEV₁:

El 57 %

Biomarcadores de tipo 2

EOS en sangre
(células/ μ l): 127

FeNO (ppb): 18

IgE (UI/ml): 95

Los OCS pueden suprimir
los biomarcadores de tipo 2

ABAC: agonista β adrenérgico de acción corta; ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos; ICS: corticosteroides inhalados; OCS: corticosteroide oral; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico;

IgE: inmunoglobulina E; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Paciente hipotético.

Características de los pacientes dependientes de OCS al inicio del estudio VENTURE

TRAVERSE (ensayo de extensión abierta): Características iniciales del estudio VENTURE

| | Placebo/DUPIXENT (n=97) | DUPIXENT/DUPIXENT (n=90) |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| Media de edad (DE), años | 51,3 (12,4) | 51,7 % (12,9) |
| Sexo masculino, n (%) | 40 (41,2) | 37 (41,1) |
| Dosis de OCS, mg/d | 11,60 (5,98) | 10,97 (6,18) |
| FEV1 previo al broncodilatador, % previsto (DE) | 52,57 (15,46) | 51,76 (15,37) |
| Exacerbaciones de asma grave en el último año, media (DE) | 2,18 (2,31) | 1,90 (1,95) |
| Puntuación de ACQ-5, media (DE) | 2,60 (1,11) | 2,43 (1,14) |
| Puntuación global de AQLQ, media (DE) | 4,34 (1,13) | 4,36 (1,14) |
| Biomarcadores de tipo 2 | | |
| EOS en sangre, media (DE), giga/l | 0,32 (0,29) | 0,38 (0,33) |
| IgE sérica total, media (DE), UI/ml | 450,61 (920,82) | 452,42 (689,74) |
| FeNO, media (DE), ppb | 38,98 (33,09) | 35,20 (29,48) |

Los pacientes de VENTURE se sometieron a una reducción de la dosis de OCS a partir de las 4 semanas después de la aleatorización

Los pacientes se sometieron a una optimización de la dosis de OCS de 3 a 8 semanas* antes de la aleatorización; la dosis optimizada de OCS se ajustó durante el periodo de tratamiento aleatorizado

| Dosis inicial de OCS | Calendario de ajuste posológico semanal hasta la suspensión | | | | |
|----------------------|---|------------|------------|------------|------------|
| | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 | Semana 16 | Semana 20 |
| 35 mg/día | 25 mg/día | 15 mg/día | 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día |
| 30 mg/día | 20 mg/día | 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar |
| 25 mg/día | 15 mg/día | 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar |
| 20 mg/día | 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar | |
| 15 mg/día | 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar | |
| 12,5 mg/día | 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar | |
| 10 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar | | |
| 7,5 mg/día | 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar | | |
| 5 mg/día | 2,5 mg/día | Eliminar | | | |

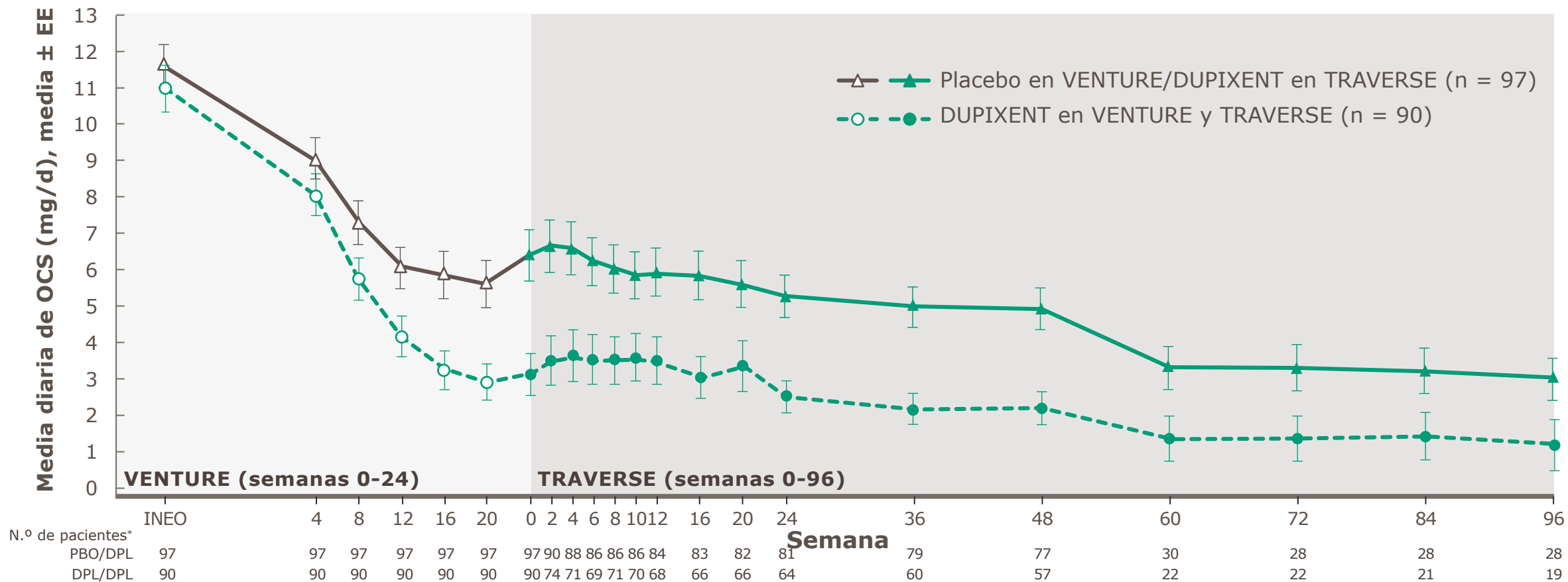
OCS: corticoesteroide oral.

*El periodo de selección podría haberse aumentado hasta las 10 semanas para los pacientes que experimentaban una exacerbación que requería un cambio en la dosis de OCS para dejar 2 semanas de estabilización antes de la aleatorización.

Rabe KF, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-2485.

El tratamiento a largo plazo con DUPIXENT mostró una reducción del uso de OCS durante 2 años

Uso de OCS a lo largo del tiempo



OCS = corticoesteroide oral; DPL = DUPIXENT; EE = error estándar; INEO = inicio del estudio original; PBO = placebo.

*El número de pacientes se refiere a los pacientes con datos de OCS disponibles en cada visita.

Sher LD, et al. *Chest*. 2022;162(1):46-55.

Una proporción considerable de pacientes logró y mantuvo la suspensión de OCS

Sin OCS al final de VENTURE

Placebo

29,9%
29/97

DUPIXENT

53,3%
48/90

Todavía sin OCS durante TRAVERSE

Placebo/DUPIXENT

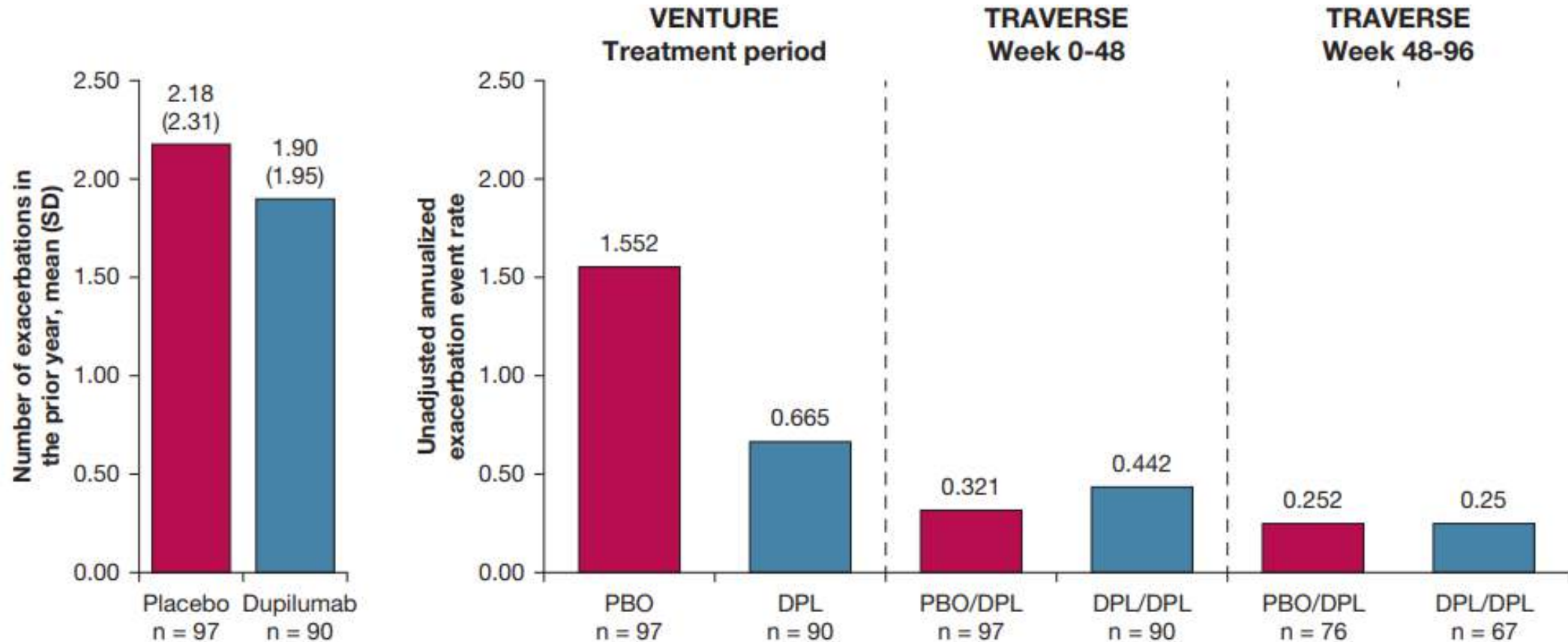
100%
21/21

DUPIXENT/DUPIXENT

93,9%
31/33

Las reducciones en las tasas de exacerbaciones se mantuvieron durante 2 años con DUPIXENT en pacientes dependientes de OCS

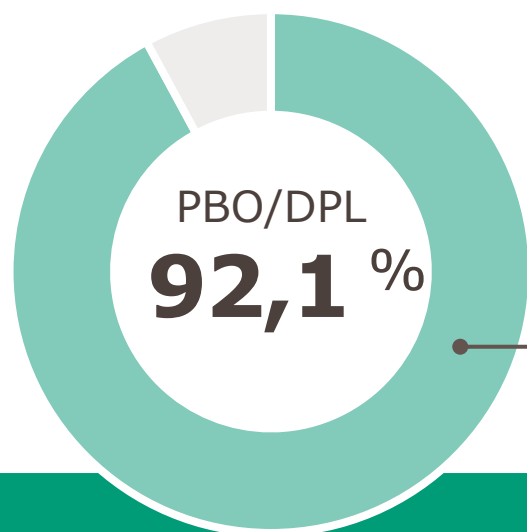
Tasa anualizada no ajustada de episodios de exacerbación



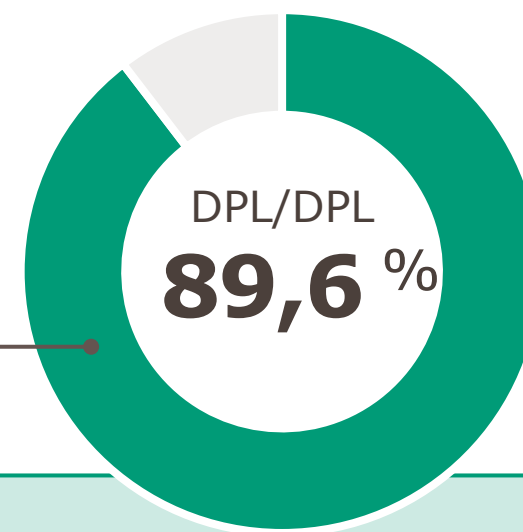
La tasa de exacerbaciones al final de TRAVERGE es de aproximadamente **1 exacerbación cada 4 años**

Hasta el 92 % de los pacientes dependientes de OCS no experimentaron exacerbaciones con DUPIXENT al final del estudio TRAVERSE

Proporción de pacientes de VENTURE sin exacerbaciones (%)



Proporción de
pacientes sin
exacerbaciones (%)

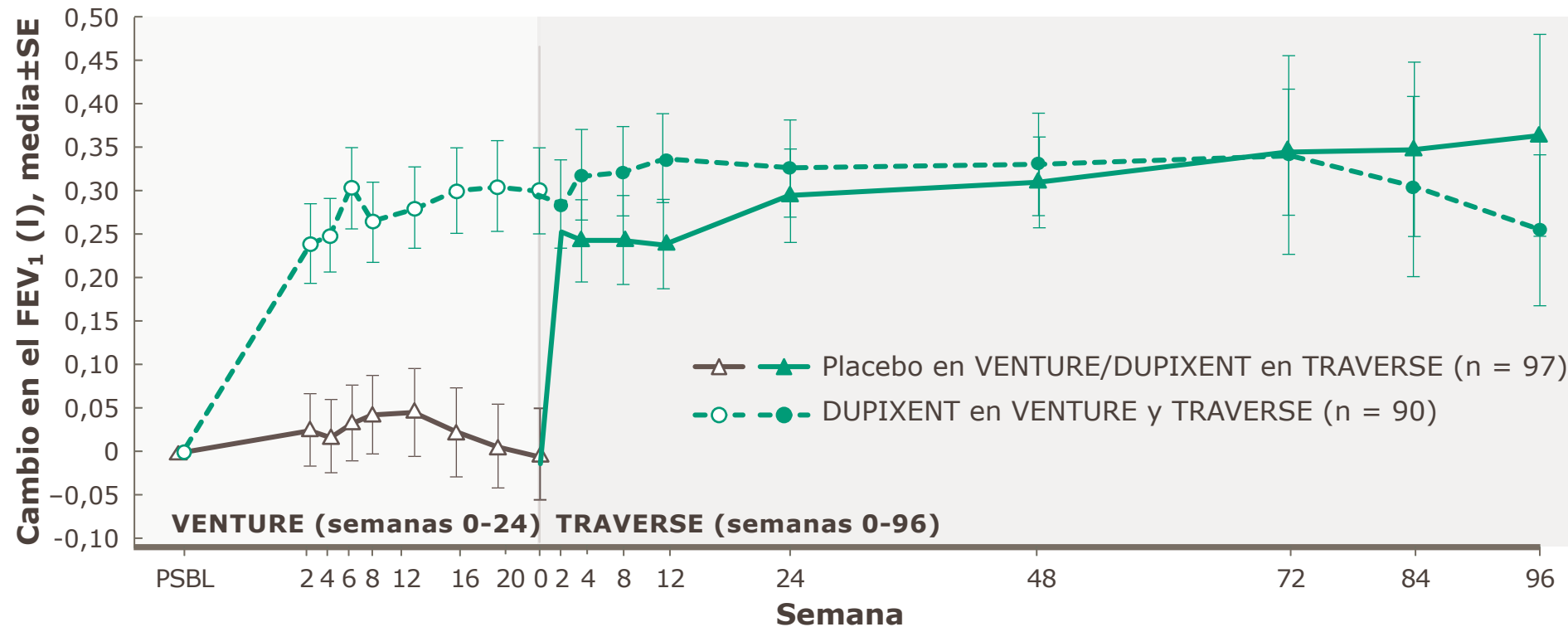


70/76 pacientes que recibieron placebo en VENTURE y DUPIXENT en TRAVERSE experimentaron **0 exacerbaciones** entre las semanas 48 y 96 de TRAVERSE

60/67 pacientes que recibieron DUPIXENT en VENTURE y TRAVERSE experimentaron **0 exacerbaciones** entre las semanas 48 y 96 de TRAVERSE

Las mejoras en la función pulmonar con DUPIXENT se mantuvieron durante 2 años a pesar de la reducción del uso de OCS

Cambio con respecto al momento inicial en el FEV₁ previo al broncodilatador a lo largo del tiempo¹



Los cambios de $\geq 0,2$ l en el FEV₁ se consideran clínicamente significativos²

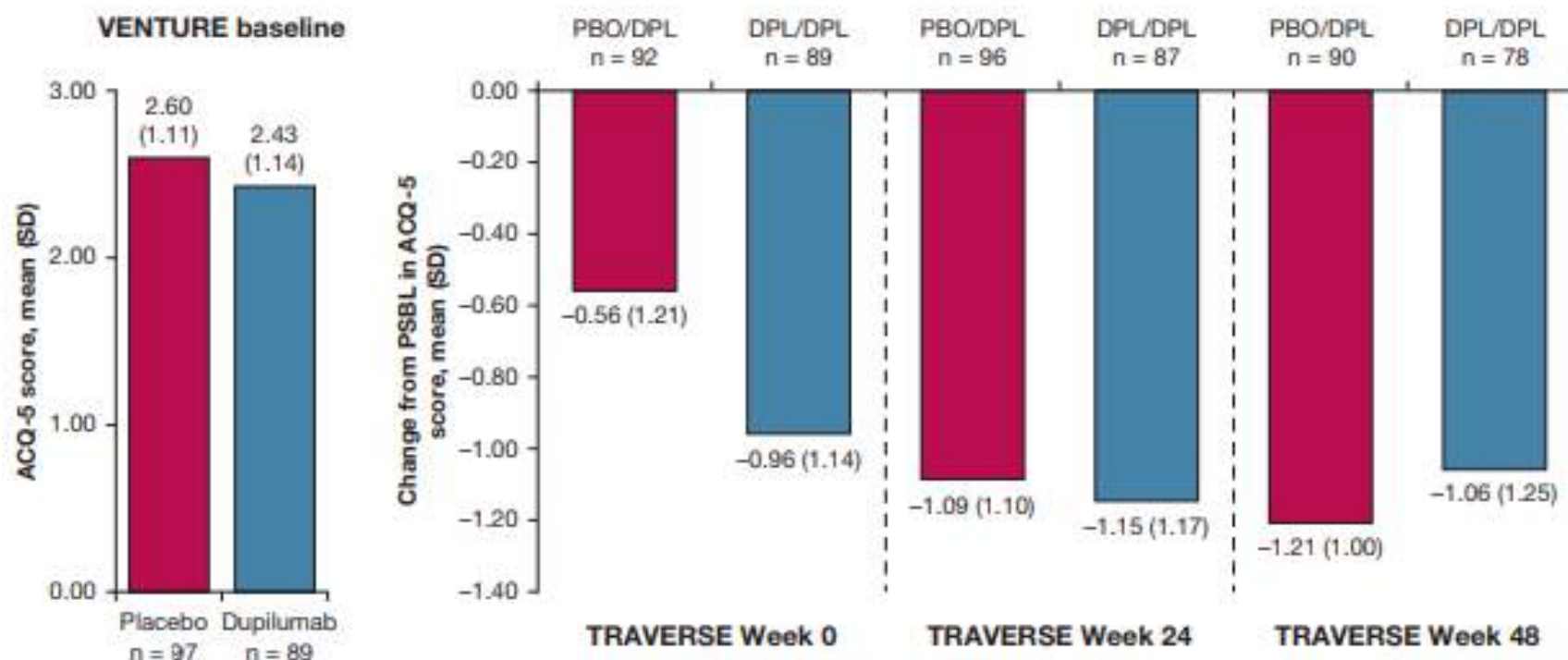
| N.º de pacientes | PSBL | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 | 20 | 0 | 2 | 4 | 8 | 12 | 24 | 48 | 72 | 84 | 96 | |
|---------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo | 97 | 96 | 95 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | | | | | | | | | | |
| DUPIXENT 300 mg c2s | 90 | 88 | 86 | 90 | 90 | 88 | 88 | 89 | 87 | | | | | | | | | | |
| PBO/DPL | | | | | | | | | | 97 | 95 | 92 | 94 | 92 | 91 | 88 | 34 | 32 | 32 |
| DPL/DPL | | | | | | | | | | 89 | 86 | 86 | 85 | 83 | 83 | 82 | 28 | 28 | 28 |

c2s = una vez cada 2 semanas; OCS = corticoesteroide oral; DPL = DUPIXENT; EE = error estándar; PSBL = parent-study baseline; PBO = placebo; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo.

1. Sher LD, et al. *Chest*. 2022;162(1):46-55. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

Las mejoras en el control del asma con DUPIXENT se mantuvieron hasta la semana 48 de TRAVERSE a pesar de la reducción en el uso de OCS

Cambio medio con respecto al momento inicial en ACQ-5 con el paso del tiempo¹



ACQ-5

- Puntuación calculada como promedio de 5 elementos (basada en los síntomas)²



Despertar nocturno



Limitaciones de la actividad



Sibilancias



Disnea



Síntomas al despertar

- Las puntuaciones más altas indican un peor control de la enfermedad^{2,3}
- DMCI: 0,5³

ACQ-5 = cuestionario de control del asma de 5 elementos; OCS = corticoesteroide oral; SD = desviación estándar; DMCI = diferencia mínima clínicamente importante; DPL = DUPIXENT; INEO = valor inicial del estudio original; PBO = placebo.

1. Sher LD, et al. *Chest*. 2022;162(1):46-55. 2. Barnes PJ, et al. *Allergy*. 2014;69(9):1119-1140. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Accessed 1 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>

DUPIXENT mejoró la HRQoL a pesar de la reducción del uso de OCS

En un análisis a posteriori de los pacientes que pasaron de VENTURE a TRAVERSE, DUPIXENT redujo el impacto del asma en la vida diaria:



Respiración

Entre el 39 % y el 61 % de los pacientes notificaron una puntuación ≥ 6 en todos los elementos de AQLQ relacionados con los síntomas respiratorios* en la semana 48 de TRAVERSE



Sueño

Entre el 47 % y el 68 % de los pacientes notificaron una puntuación ≥ 6 en todos los elementos de AQLQ relacionados con la alteración del sueño[†] en la semana 48 de TRAVERSE



Actividad

Entre el 31 % y el 60 % de los pacientes notificaron una puntuación ≥ 6 en todos los elementos de AQLQ relacionados con las actividades de la vida diaria[‡] en la semana 48 de TRAVERSE

Las puntuaciones de AQLQ ≥ 6 indican un impacto negativo mínimo en la CVRS

AQLQ = cuestionario de CdV en el asma; OCS = corticoesteroides orales; HRQoL = health-related quality of life.

*Los elementos de AQLQ relacionados con los síntomas respiratorios incluyeron opresión en el pecho, dificultad para respirar, sibilancias en el pecho, pesadez en el pecho, dificultad para exhalar, molestias por la respiración pesada y lucha por el aire. [†]Los elementos de AQLQ relacionados con los trastornos del sueño incluyeron límite en el sueño, despertarse por la mañana con síntomas de asma, despertarse por el asma durante la noche y asma que interfiere en el sueño. [‡]Los elementos de AQLQ relacionados con las actividades de la vida diaria incluyeron limitaciones en la realización de actividades extenuantes, moderadas y relacionadas con el trabajo, y en el conjunto general de actividades.

Sher LD, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(3):298-304.

Grace es una candidata para el tratamiento biológico con DUPIXENT



Grace*

Paciente de 39 años



ICS/ABAC en dosis altas



Uso diario de OCS



2 exacerbaciones anuales



Insomnio y depresión, que pueden estar relacionados con el uso de OCS

Niveles de EOS en sangre
127 células/ μ l

IgE total
95 IU/ml

FeNO
18 ppb

Funcionalidad pulmonar
FEV₁ del 57 %
Puntuación del cuestionario ACQ-5
2,5

DUPIXENT mostró

El **94 %** de los pacientes mantenían la eliminación de OCS a los **~1,5 años** de tratamiento

Hasta el **92 %** de los pacientes no presentaban exacerbaciones


Hasta una mejora de **360 ml** en la función pulmonar[†]

Mejora sostenida en **ACQ-5[‡]**

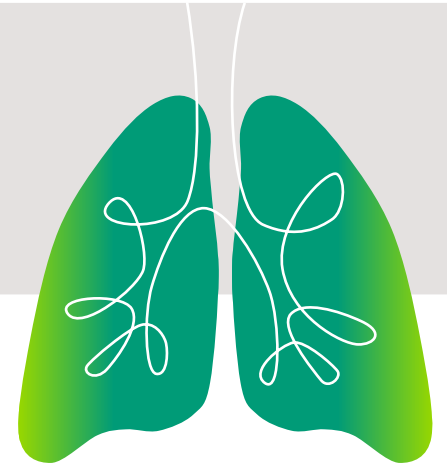
ABAC: agonista β adrenérgico de acción corta; ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos;

OCS: corticosteroides orales; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; INEO: inicio del estudio de los padres; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Paciente hipotético. [†]En la Semana 96 de TRAVERSE con respecto a INEO. [‡]En la semana 48 con respecto a INEO.



Uso clínico de DUPIXENT para el asma grave





DUPIXENT tiene un perfil de seguridad a largo plazo bien establecido



Las tasas de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento en TRAVERSE fueron similares a las que se observaron en los estudios originales

Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento en el ensayo de extensión abierta TRAVERSE

| Resultados | Pacientes de QUEST | | Pacientes de VENTURE | |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Placebo/ DUPIXENT* (n = 517) | DUPIXENT/ DUPIXENT (n=1013) | Placebo/ DUPIXENT* (n=97) | DUPIXENT/ DUPIXENT (n=90) |
| n (%) | | | | |
| Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes | | | | |
| Nasofaringitis | 99 (19,1) | 191 (18,9) | 17 (17,5) | 16 (17,8) |
| Bronquitis | 63 (12,2) | 118 (11,6) | 9 (9,3) | 14 (15,6) |
| Infección de las vías respiratorias superiores | 65 (12,6) | 130 (12,8) | 8 (8,2) | 6 (6,7) |
| Cualquier acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento que haya provocado la suspensión permanente del tratamiento | | | | |
| | 12 (2,3 %) | 31 (3,1%) | 4 (4,1 %) | 5 (5,6 %) |

c2s = una vez cada 2 semanas; EA = extensión abierta.

*Pacientes que habían estado en los grupos con placebo de los estudios originales y luego fueron expuestos a DUPIXENT 300 mg c2s en la EA.

Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):11-25.

DUPIXENT tiene un perfil de seguridad a largo plazo establecido en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

| Clase de órganos y sistemas de MedDRA | Frecuencia* | Reacción adversa |
|--|--------------------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Eosinofilia |
| Trastornos del sistema inmunitario | Poco frecuentes Raros | Angioedema [†] Reacción anafiláctica Reacción a la enfermedad del suero Reacción similar a la enfermedad del suero |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Sarpullido facial [†] |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Artralgia [†] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Frecuentes | Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor, inflamación y hematomas) |

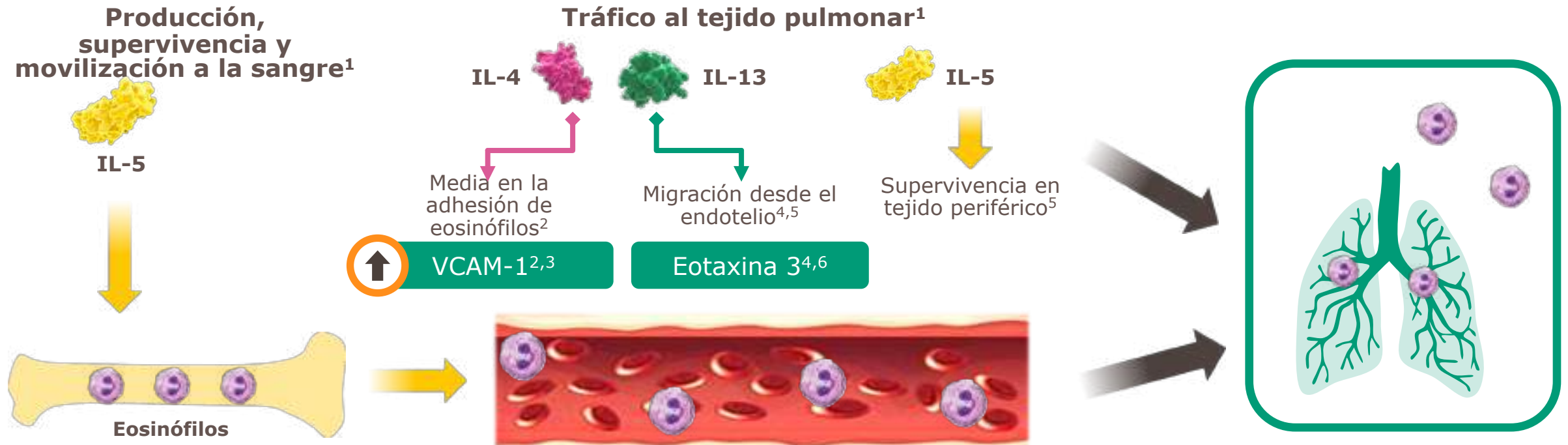
MedDRA: diccionario médico para actividades reguladoras; RSC con PN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

*Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\ 000$). [†]De la notificación posterior a la comercialización.

Datos de seguridad obtenidos a partir de 12 ensayos aleatorizados y controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSC con PN. En estos estudios participaron 4206 pacientes que recibieron DUPIXENT y 2326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado y que son representativos del perfil de seguridad general de DUPIXENT.

Dupixent (dupilumab) [summary of product characteristics]. 2023.

Las citocinas de tipo 2 están implicadas en la maduración, la supervivencia y en el paso de los eosinófilos a las vías respiratorias.



El aumento transitorio en los recuentos de eosinófilos en sangre en un subconjunto de pacientes —observado en los ensayos clínicos de DUPIXENT— concuerda con la hipótesis de que la inhibición de la IL-4 y la IL-13 bloquea la migración de eosinófilos hacia los tejidos (a través de eotaxinas) pero no la producción de eosinófilos.^{7,8}

IL: interleucina; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1.

1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. de Vries IJ, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(3):461-468. 3. Boyce JA, et al. *Blood.* 2002;99(8):2890-2896. 4. Shinkai A, et al. *J Immunol.* 1999;163(3):1602-1610. 5. Rosenburg HR, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1303-1310. 6. Borchers MT, et al. *J Leukoc Biol.* 2002;71(6):1033-1041. 7. Castro M, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496. 8. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med.* 2021;S2213-2600(21)00322-2.



DUPIXENT está disponible en cómodas opciones de administración



DUPIXENT está indicado para su uso bajo la orientación de un profesional sanitario, con la opción de autoinyección después de una formación adecuada

La administración en el domicilio es posible tras recibir la formación adecuada



Administración en la consulta o cómoda
administración en el domicilio

CONSIDERACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN

- DUPIXENT se administra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen*
- DUPIXENT no debe inyectarse en la piel dolorida, dañada ni con hematomas o cicatrices

*Excepto los 5 cm que rodean el ombligo (si otra persona administra la inyección, también se puede utilizar la parte superior del brazo).
Dupixent (dupilumab) [summary of product characteristics]. 2023.

Posología y administración de DUPIXENT para pacientes con asma grave

Asma grave dependiente de OCS o asma grave con DA concomitante o RSC con PN concomitante

DUPIXENT 300 mg

Dosis de carga



Todos los demás pacientes

DUPIXENT 200 mg

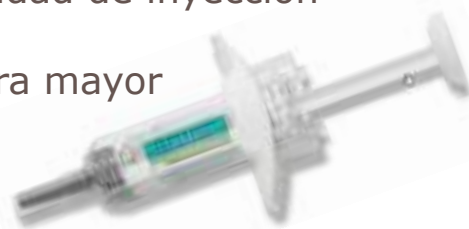
Dosis de carga



OPCIONES DE ADMINISTRACIÓN

Jeringa precargada

- Control manual de la velocidad de inyección
- Protector de la aguja
- Reborde para los dedos para mayor comodidad
- Fácil de llevar
- Confirmación visual de la administración de la inyección



Pluma precargada

- Autoinyector de una sola pulsación
- Aguja oculta
- Proceso claro de 2 pasos
- Advertencias visuales y sonoras
- Compacto y cómodo de transportar



OCS: corticoesteroide oral; DA: dermatitis atópica; RSC con PN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

CIMA - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Dupixent® (dupilumab).Ficha técnica [en línea] [consulta: 04 abril 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171229006/FT_1171229006.pdf; https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171229014/FT_1171229014.html

DUPIXENT es un fármaco biológico de primera elección para pacientes con asma de tipo 2 y dependiente de OCS

DUPIXENT mostró eficacia a largo plazo



Pacientes con asma grave de tipo 2¹

EOS $\geq 150/\mu\text{l}$ y/o FeNO ≥ 25 ppb
(con o sin IgE)



Pacientes con asma dependiente de OCS²

El mantenimiento redujo las tasas de exacerbaciones graves, y hasta el 93 % de los pacientes no habían experimentado exacerbaciones al final de TRAVERSE*

Mejora rápida y mantenida del FEV₁ (hasta 550 ml)[†]

Mejora mantenida en el control del asma (hasta ~4 veces la DMCI)[‡]

El 94 % de los pacientes mantenían la eliminación de OCS a los ~1,5 años de tratamiento

ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos; OCS: corticoesteroide oral; COI: corticoesteroide inhalado; DMCI: diferencia mínima clínicamente importante; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; INEO: inicio del estudio original; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

*En pacientes con asma de tipo 2 con dosis altas de ICS en INEO.¹ [†] Mejora de 550 ml en el FEV₁ con DUPIXENT en la semana 52 con respecto a INEO (n = 69) en pacientes con dosis altas de ICS con EOS ≥ 300 células/ μl , FeNO ≥ 25 ppb y fenotipo alérgico.¹ [‡] El control del asma se midió mediante el ACQ-5. La DMCI en la puntuación de ACQ-5 fue una reducción del $\geq 0,5$ con respecto a INEO.

1. Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932. doi:10.1111/all.15792. 2. Sher LD, et al. *Chest*. 2022;162(1):46-55.

Perfil de seguridad establecido a largo plazo^{1,2}

Los datos de seguridad de DUPIXENT® presentados en la tabla a continuación derivaron predominantemente de 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron a pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. Estos estudios, en los que participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado, son representativos del perfil de seguridad general de DUPIXENT®¹.

Lista de reacciones adversas en ficha técnica¹

| Sistema de clasificación de órganos de MedDRA | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|-----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Conjuntivitis* Herpes oral* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Eosinofilia |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Angioedema [†] |
| | Raras | Reacción anafiláctica Enfermedad del suero Reacción tipo enfermedad del suero |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Conjuntivitis alérgica [‡] |
| | Poco frecuentes | Queratitis** Blefaritis** Prurito ocular** Ojo seco** |
| | Raras | Queratitis ulcerosa** ^{††} |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Erupción facial [‡] |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Artralgia [‡] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor, hinchazón y hematomas) |

*Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica. [†]Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica. [‡]A partir de informes de poscomercialización.

En la tabla se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y/o ámbito poscomercialización según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla extraída de ficha técnica de DUPIXENT®.



El perfil de seguridad de DUPIXENT® a las 96 semanas fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento¹

RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

- Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada – 2 jeringas precargadas de 2 ml con protector de aguja (CN 718735.6)
- Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada – 2 plumas precargadas de 2 ml (CN 758028.7)
- Dupixent 200 mg solución inyectable en jeringa precargada – 2 jeringas precargadas de 1,14 ml (CN 727309.7)
- Dupixent 200 mg solución inyectable en pluma precargada – 2 plumas precargadas de 1,14 ml (CN 758027.0)

PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO



Dupixent 300 mg
jeringa precargada

Ver ficha técnica [DUPIXENT®
300 mg solución inyectable en
jeringa precargada](#)



Dupixent 300 mg
pluma precargada

Ver ficha técnica [DUPIXENT®
300 mg solución inyectable en
pluma precargada](#)



Dupixent 200 mg
jeringa precargada

Ver ficha técnica [DUPIXENT®
200 mg solución inyectable en
jeringa precargada](#)



Dupixent 200 mg
pluma precargada

Ver ficha técnica [DUPIXENT®
200 mg solución inyectable en
pluma precargada](#)

Dupixent está financiado en España de acuerdo con los criterios establecidos por el SNS.