

**La importancia de la Función pulmonar
y el FeNO para el tratamiento de pacientes
adultos con asma grave**

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

Control deficiente de los síntomas

- Síntomas diurnos
- Despertar nocturno
- Uso del medicamento para aliviar los síntomas del asma
- Limitaciones de la actividad

Limitación persistente del flujo de aire

- FEV₁ bajo
- Exposición al humo del tabaco
- Hipersecreción mucosa crónica
- Eosinofilia en esputo/sangre

Control deficiente del asma

Crisis

- FEV₁ bajo (<60 % del valor previsto) y alta respuesta a BD
- Exposiciones (tabaco, alérgenos, contaminación del aire)
- Eosinófilos en sangre
- Aumento de FeNO en adultos alérgicos con ICS
- Exacerbaciones previas

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

La función pulmonar y FeNO son medidas no invasivas y reproducibles que informan sobre el manejo personalizado del asma^{1,2}

	Diagnóstico	Pronóstico	Medida o factor de predicción de respuesta al tratamiento
Función pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Componente esencial del diagnóstico del asma³	<p>Se correlaciona con^{3,4}:</p> <ul style="list-style-type: none">• Riesgo de exacerbaciones• Deterioro de la función pulmonar• Alteración de la calidad de vida relacionada con el asma	<p>Se puede utilizar para^{3,8,9}:</p> <ul style="list-style-type: none">• Medir la respuesta/eficacia del tratamiento• Determinar si se debe ajustar el tratamiento
FeNO	<ul style="list-style-type: none">• Identifica la inflamación de tipo 2 en el asma grave³	<p>Se correlaciona con⁵⁻⁷:</p> <ul style="list-style-type: none">• Control deficiente del asma• Riesgo de exacerbaciones• Deterioro de la función pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Indicador de la respuesta a los corticoesteroides y ayuda a optimizar la dosis de ICS^{5,10}• Detecta el cumplimiento del tratamiento con ICS^{5,10}• Ayuda a identificar a los pacientes adecuados para algunos fármacos biológicos^{3,5,10}

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; ICS: corticoesteroides inhalados.

1. Moore VC. *Breathe*. 2012;8:232-240 [erratum published in *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):115217]. 2. Miskoff JA, et al. *Cureus*. 2019;11(6):e4864. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Accessed 15 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>. 4. Louis G, et al. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(7):e12054. 5. Murugesan N, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8):1428. 6. Mansur AH, et al. *Respir Med*. 2018;143:31-38. 7. Matsunaga K, et al. *Allergy Int*. 2016;65:266-271. 8. Rogliani P, et al. *Pulm Ther*. 2020;6(1):47-66. 9. Halpin DMG, et al. *Respir Res*. 2019;20(1):159. 10. Bjermer L, et al. *Respir Med*. 2014;108:830-841.



Papel diagnóstico de la función pulmonar y FeNO en el tratamiento del asma

La función pulmonar es un componente esencial del diagnóstico de asma



El asma se caracteriza por una limitación variable del flujo de aire espiratorio

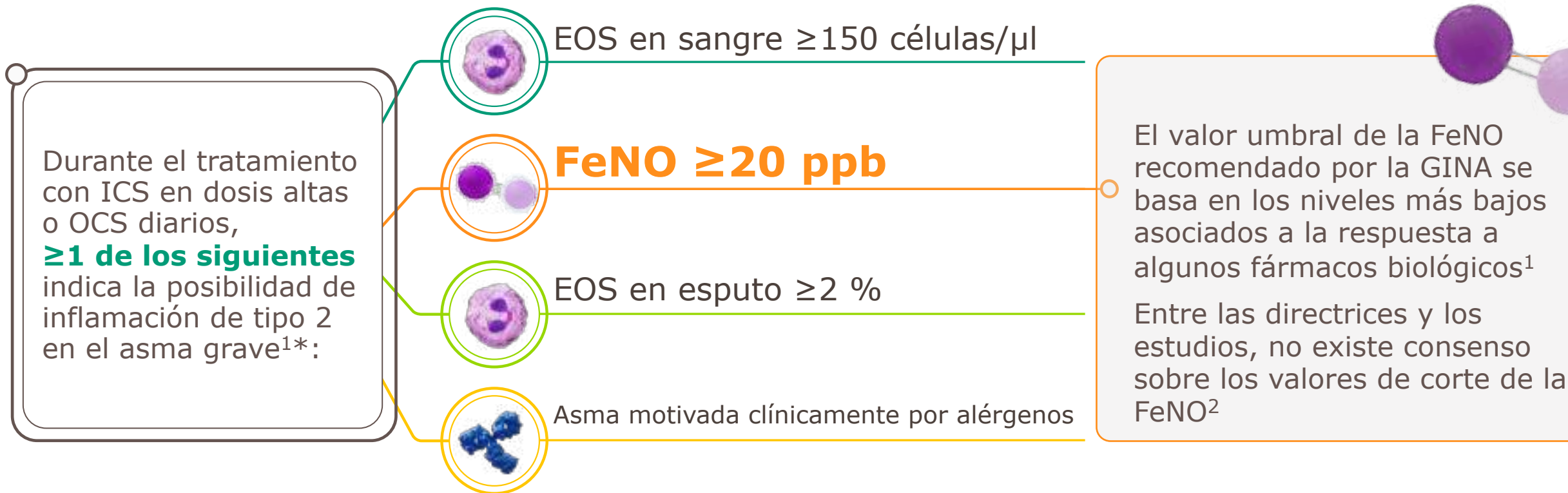
En un paciente con síntomas respiratorios característicos, obtener evidencia de una variabilidad excesiva en la función pulmonar espiratoria es un componente esencial del diagnóstico del asma.



Debe evaluarse la función pulmonar:

- En el momento del diagnóstico
- Inicio del tratamiento
- Después de 3-6 meses de tratamiento con ICS para evaluar el mejor FEV₁ personal del paciente
- Al menos cada 1-2 años, pero con más frecuencia en pacientes de alto riesgo (p. ej., aquellos con exacerbaciones y en riesgo de deterioro de la función pulmonar)
- El autocontrol a largo plazo del FEM puede ser útil para pacientes con asma difícil de controlar o grave

FeNO es un biomarcador para evaluar la presencia de inflamación de tipo 2 en el asma grave



Considerar repetir el análisis de EOS en sangre y FeNO hasta 3 veces (p. ej., cuando el asma empeore, antes de administrar OCS, o ≥ 1 -2 semanas después de un ciclo de OCS, o con la dosis de OCS más baja posible) antes de suponer que el asma no es de tipo 2¹⁺

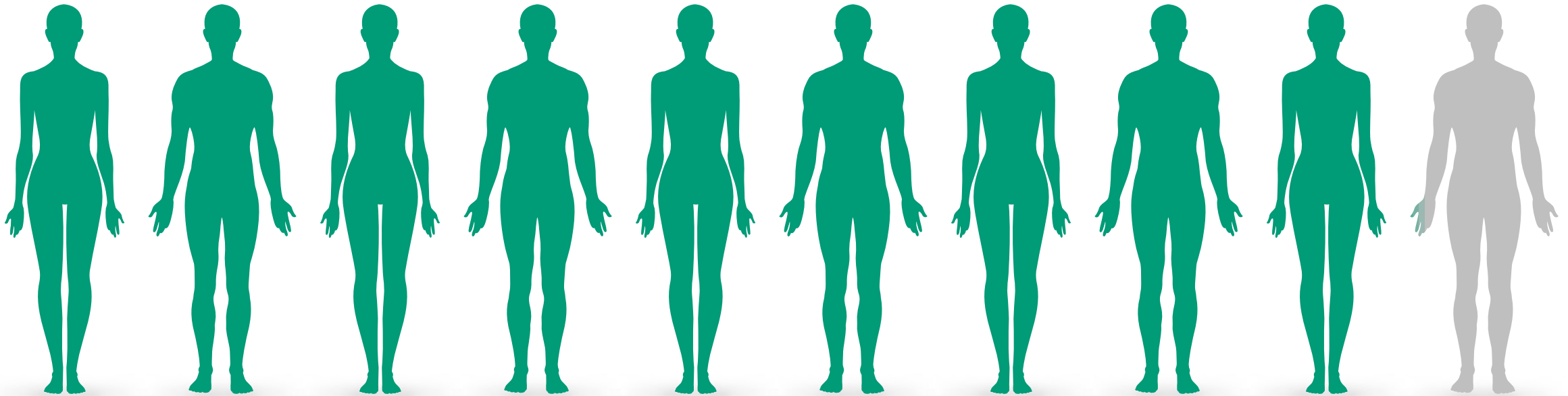
*Se define como no controlada a pesar del tratamiento optimizado con dosis altas de ICS-ABAP, o que requiere dosis altas de ICS-ABAP para evitar que se descontrole.¹ †Los biomarcadores de inflamación de tipo 2 (EOS en sangre, EOS en esputo y FeNO) a menudo se suprimen con los OCS.¹

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

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Accessed 15 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>. 2. Marcos MC, Cisneros Serrano C. *Front Allergy*. 2022;3:957106.

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*}



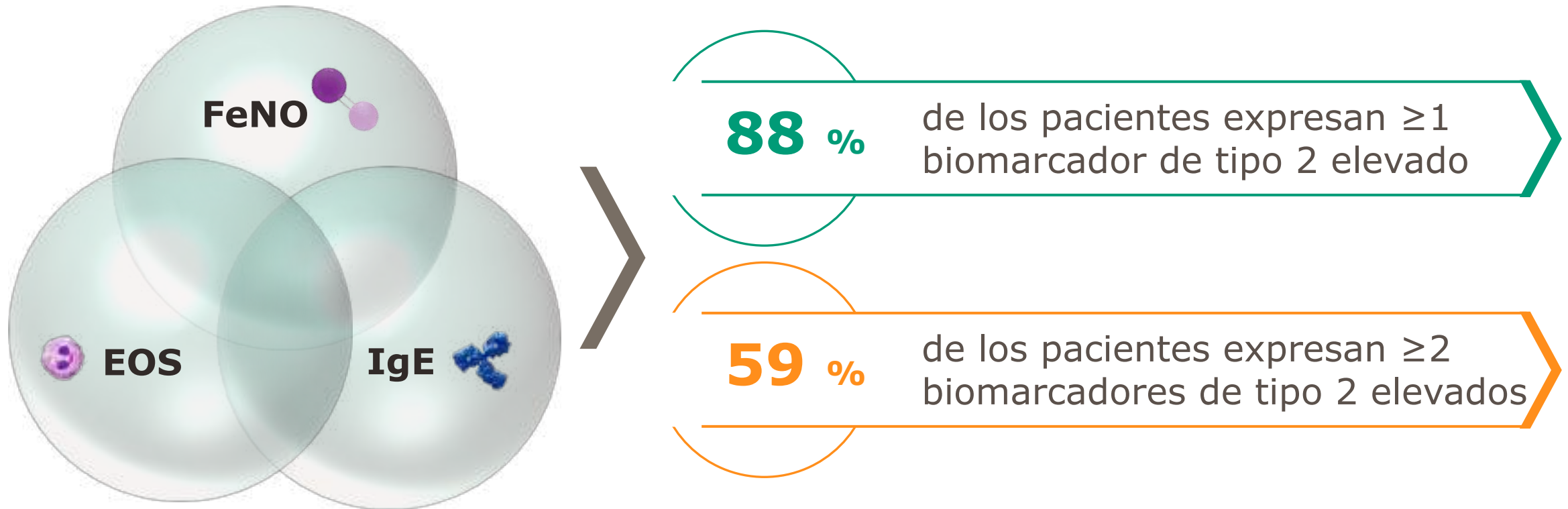
*Hasta el 88 % de los pacientes adultos con asma grave tienen inflamación de tipo 2. La inflamación de tipo 2 se define como 1 de los 3 fenotipos: asma eosinófila (eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l); asma atópica (IgE específica de alérgenos $\geq 0,35$ UI/ml para cualquiera de los 9 alérgenos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

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

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.

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)

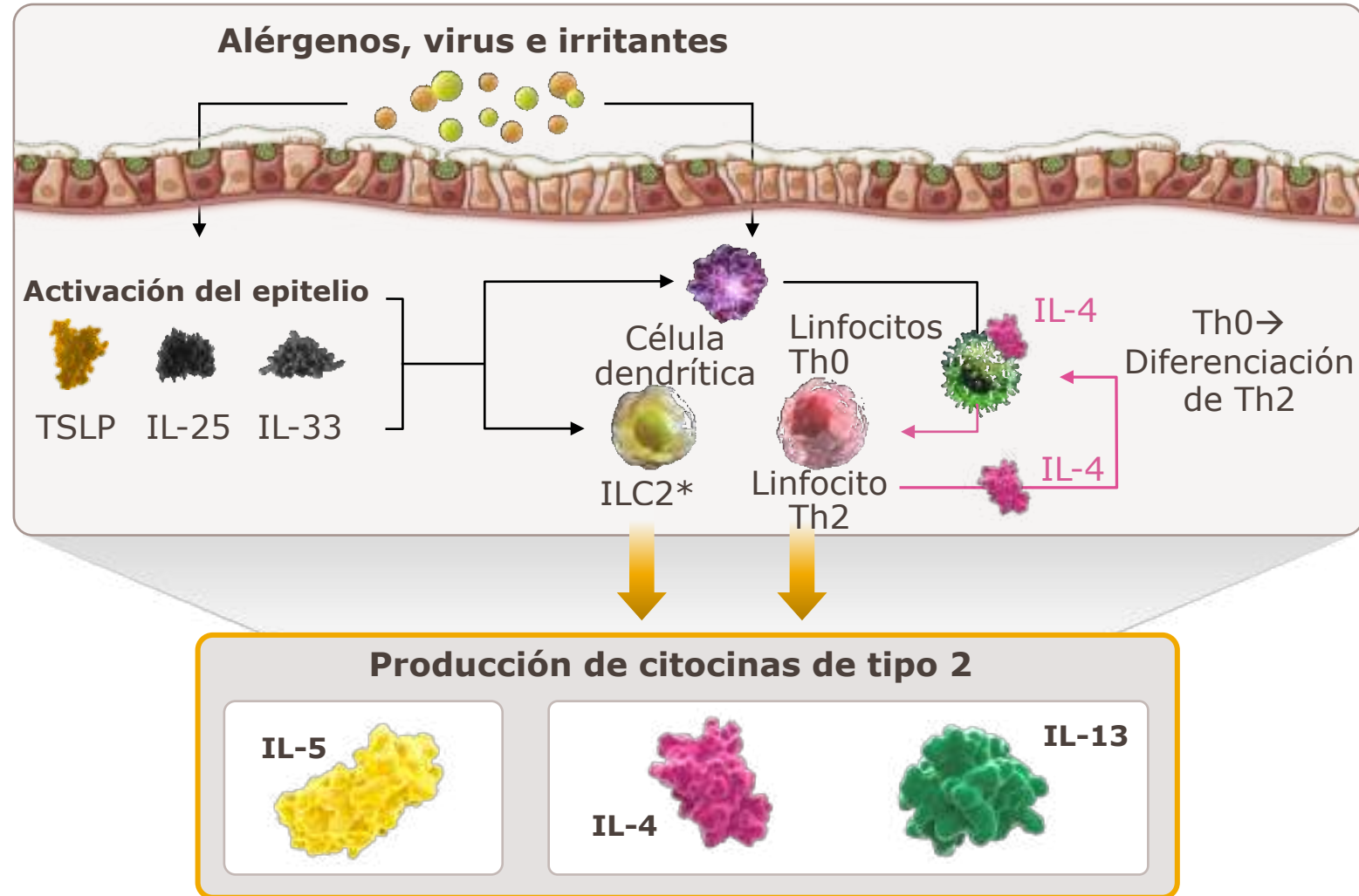


*Dentro del ISAR, se analizaron datos de adultos con asma grave con biomarcadores disponibles (N = 1175) de 10 países de Norteamérica, Europa y Asia, con umbrales reespecificados para la positividad de biomarcadores (IgE total ≥ 75 UI/ml, eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ml y FeNO ≥ 25 ppb); y con 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.

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

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

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

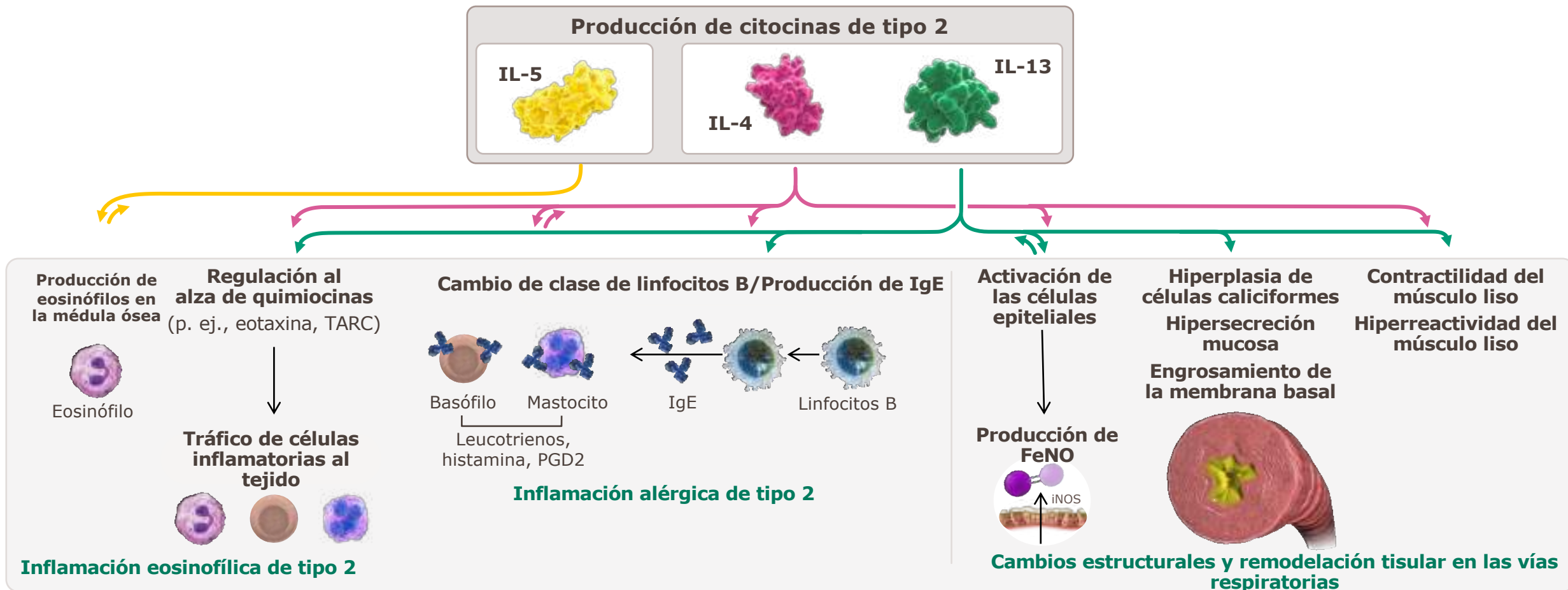


* Las células ILC2 no son una fuente primaria de IL-4.

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

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



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. Rosenburg 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.

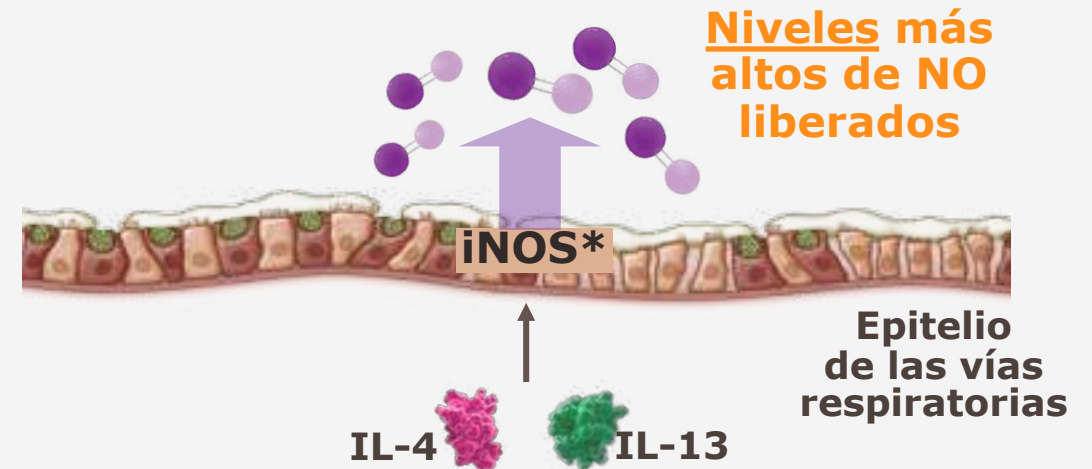
Las citocinas IL-4 e IL-13 perpetúan la producción de óxido nítrico y la inflamación de tipo 2 en las vías respiratorias^{1,2}

Células epiteliales normales



- **Cantidad normal** de **óxido nítrico** producido
- Los niveles de **óxido nítrico exhalado** son **mínimos**

Células epiteliales activadas



- La exposición a alérgenos en el asma provoca la **expresión de IL-4 e IL-13**, lo que **estimula el óxido nítrico inducible** y **aumenta los niveles de óxido nítrico**
- Los niveles de **óxido nítrico exhalado aumentan**

*En las células epiteliales respiratorias humanas, la vía JAK/STAT se considera el principal mecanismo regulador para la transcripción génica de iNOS, lo que conduce a la expresión continua de iNOS. Se cree que la expresión normal de iNOS se mantiene mediante IFN- γ , disponible de forma natural en las vías respiratorias.²

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina; iNOS: óxido nítrico inducible; JAK/STAT: cinasa Janus/transductores de la señal y activadores de la transcripción; NO: óxido nítrico.

1. Peters MC, et al. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(10):71. 2. Alving K, Malinovschi A. European Respiratory Society Monograph. Lausanne: European Respiratory Society, 2010;49:1-31.

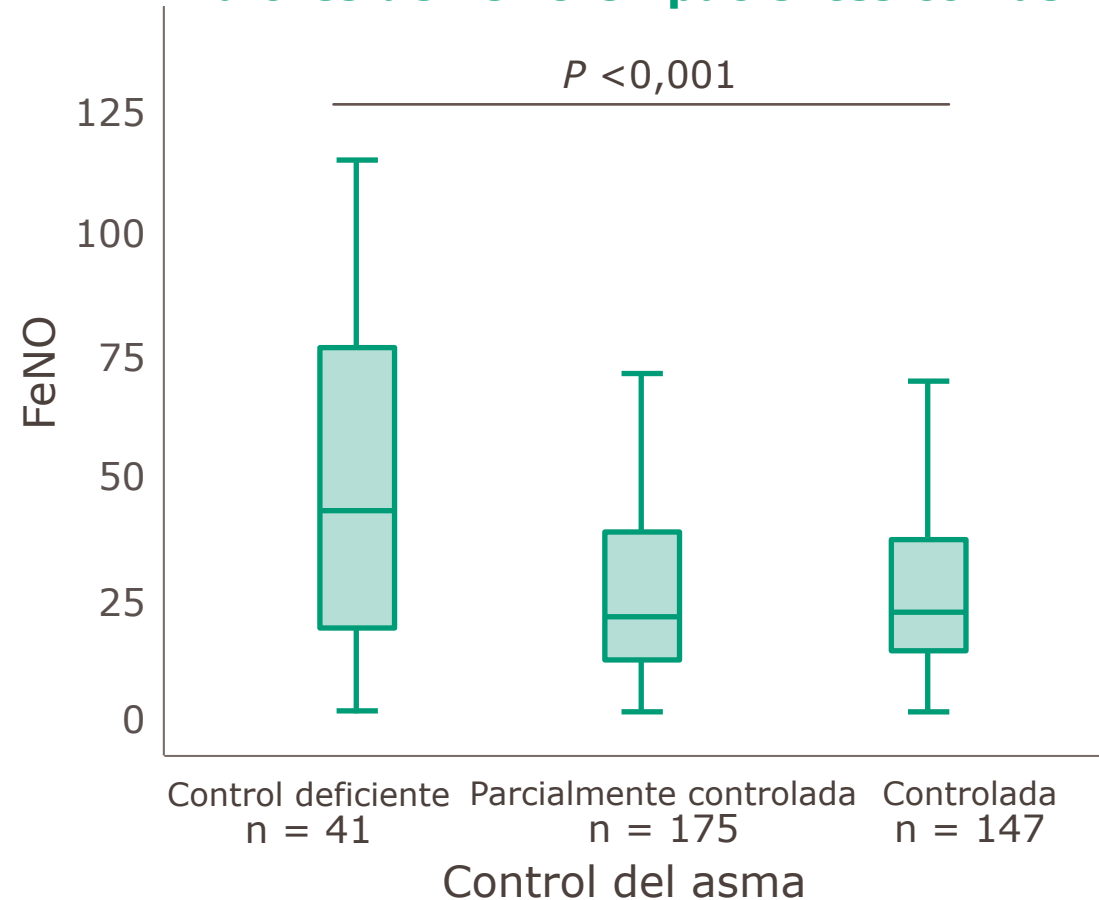
La elevación del FeNO puede ser un indicador de asma no controlada

Los pacientes con asma mal controlada tienen



más probabilidades de presentar niveles elevados de FeNO que los pacientes con asma controlada*

Valores de FeNO en pacientes con asma*



Los valores de FeNO también se asocian a síntomas del asma*

Figura reimpressa de Ricciardolo FL, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(3):197-205. Este es un artículo de acceso libre bajo la licencia CC BY-NCND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*El estudio transversal incluyó a 363 pacientes con asma controlada, parcialmente controlada o no controlada de acuerdo con las directrices de la GINA.

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; GINA: Iniciativa Global para el Asma (Global Initiative for Asthma).

Ricciardolo FL, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(3):197-205.

FeNO es la única prueba de diagnóstico inmediato no invasiva para evaluar la inflamación de tipo 2¹⁻³



FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico

1. Kuo CR, et al. *Respir Med.* 2019;155:54-57.
2. Bjermer L, et al. *Respir Med.* 2014;108:830-841.
3. Dweik RA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-615.



Papel pronóstico de la función pulmonar y FeNO en el tratamiento del asma

La función pulmonar es un factor pronóstico de la calidad de vida relacionada con el asma

El FEV₁ antes del BD (% del valor previsto) se correlacionó positivamente con la puntuación global del AQLQ y sus subescalas ($P < 0,0001$):



Síntomas



Limitaciones de la actividad



Función emocional



Estímulos ambientales

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}



Deterioro de la función pulmonar

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 -

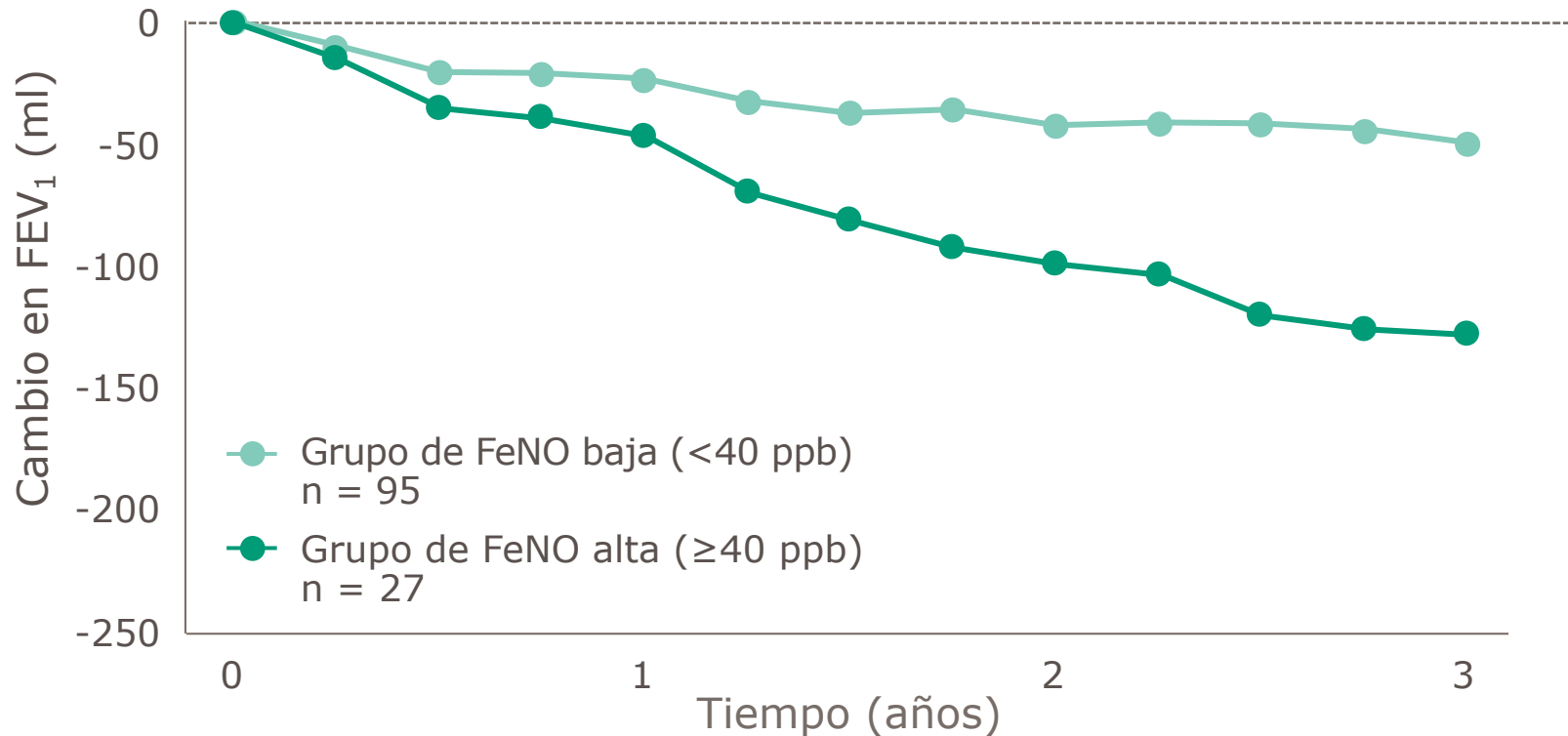
mala percepción de la limitación del flujo de aire, que puede deberse a una inflamación de las vías respiratorias no tratada

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;3:759-764. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2023 update. Accessed 15 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>.

FeNO se correlaciona con el deterioro acelerado de la función pulmonar

Análisis estratificado de un estudio prospectivo de cohortes de 3 años en pacientes con asma controlada (N = 128)

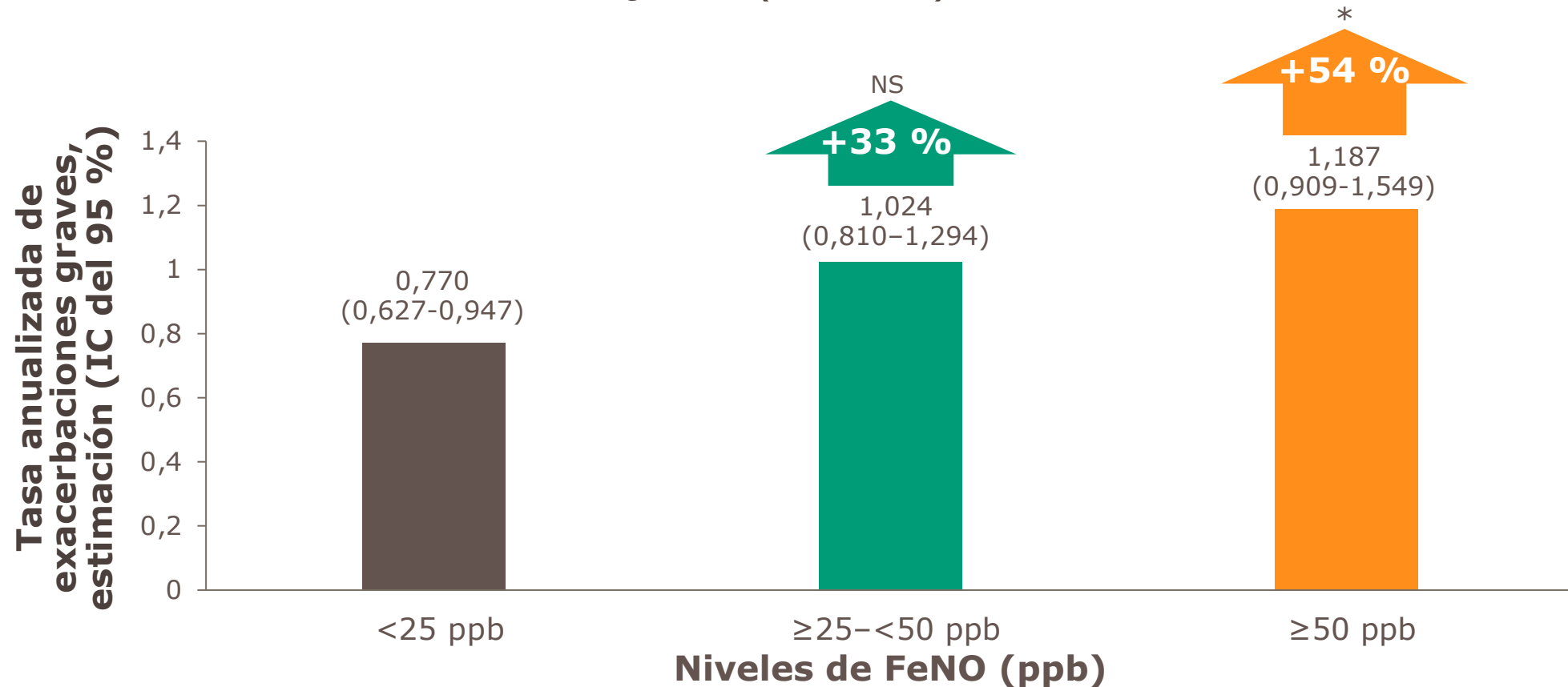


FeNO persistentemente alta (≥ 40 ppb) se asoció a un mayor deterioro de la **función pulmonar** y la **respuesta al broncodilatador**, la progresión de la **limitación del flujo de aire** y la reducción de la **reversibilidad de las vías respiratorias**.

Los pacientes con niveles altos de FeNO presentaron un riesgo 2,7 veces mayor de una rápida disminución del FEV₁ que los pacientes con niveles bajos de FeNO

Los niveles elevados de FeNO se asocian a una mayor tasa anualizada de exacerbaciones

Análisis a posteriori de pacientes tratados con placebo con asma de moderada a grave de QUEST (N = 620)

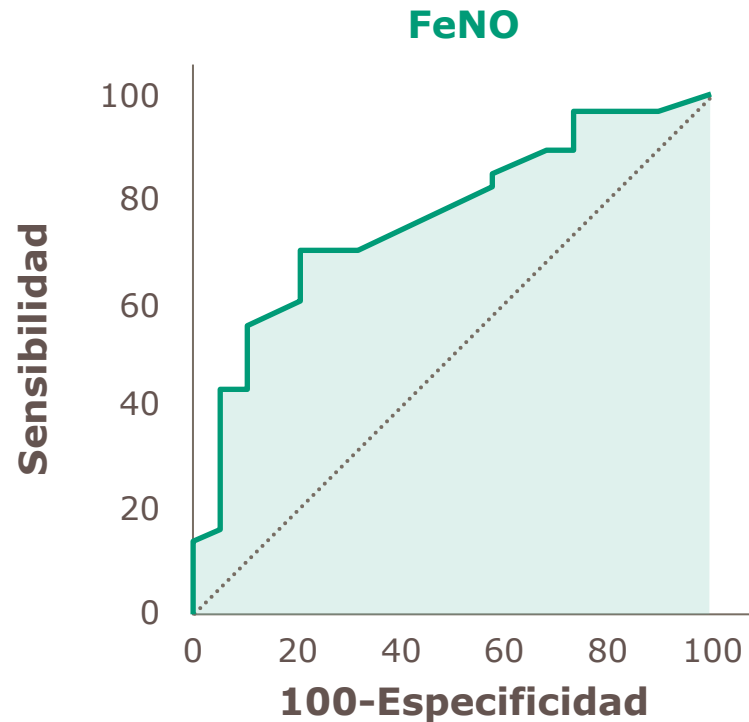


* $P < 0,01$ frente a FeNO <25 ppb. La diferencia relativa porcentual en la tasa anualizada estimada de exacerbaciones graves se calculó frente al grupo con niveles más bajos (pacientes con FeNO inicial <25 ppb).

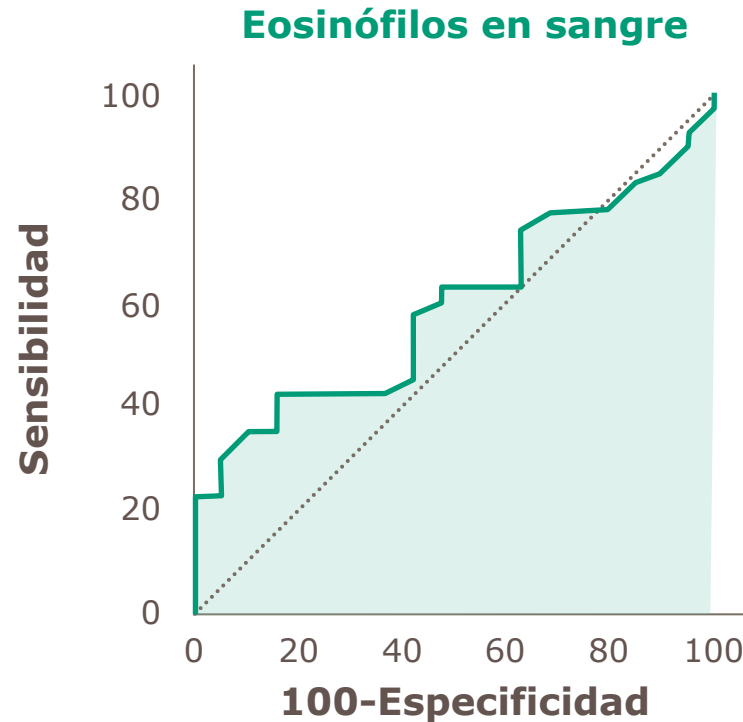
IC: intervalo de confianza; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; NS: no significativo.
Busse WW, et al. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1165-1173.

FeNO es un factor pronóstico más potente de exacerbaciones en comparación con los eosinófilos en sangre o la periostina sérica

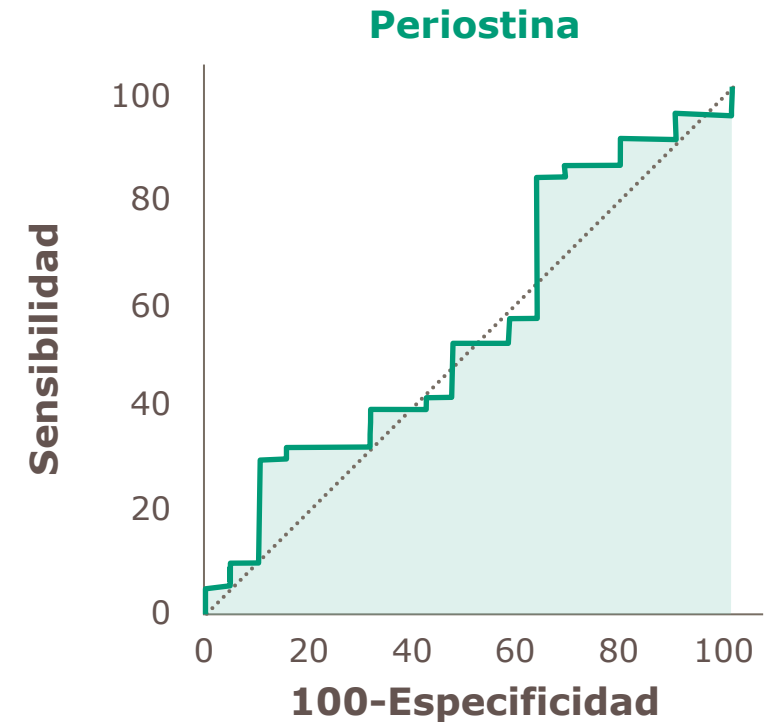
Análisis de ROC de biomarcadores de tipo 2 y exacerbaciones graves anuales*



ABC: 0,77 (IC del 95 % 0,6-0,9)
Valor de p: <0,0001



0,6 (IC del 95 % 0,5-0,7)
NS



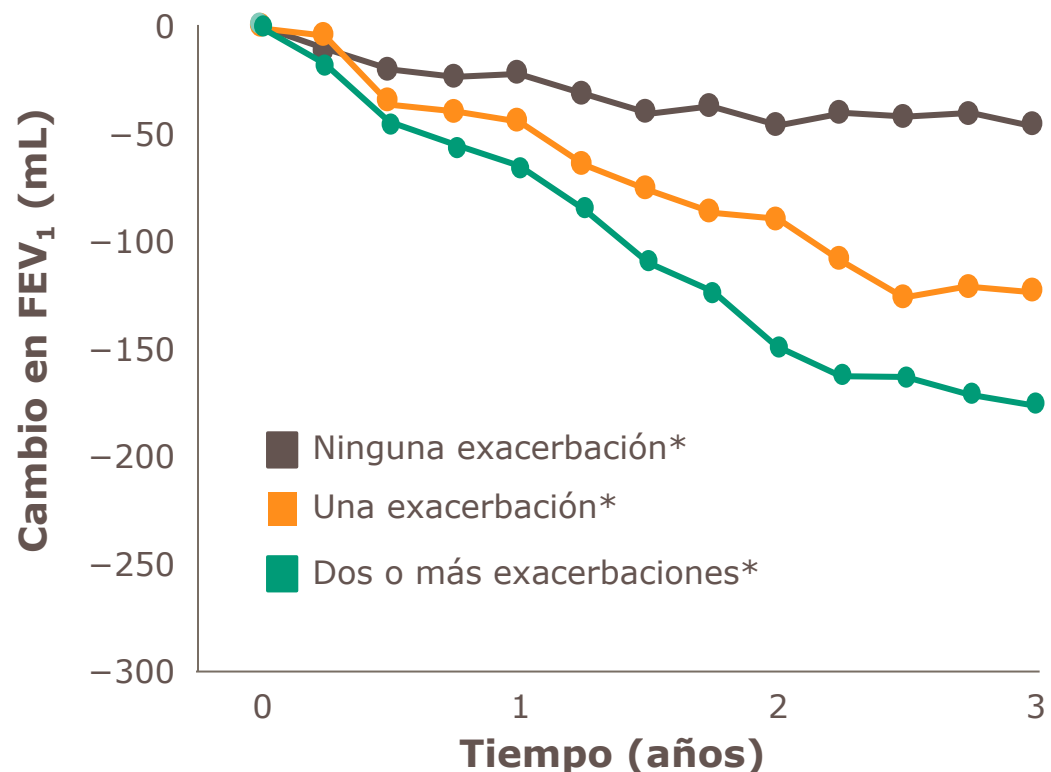
0,6 (IC del 95 % 0,4-0,7)
NS

Respiratory Medicine, Vol 143, Mansur AH, et al, Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function, pp31-38, Copyright 2018, con permiso de Elsevier.

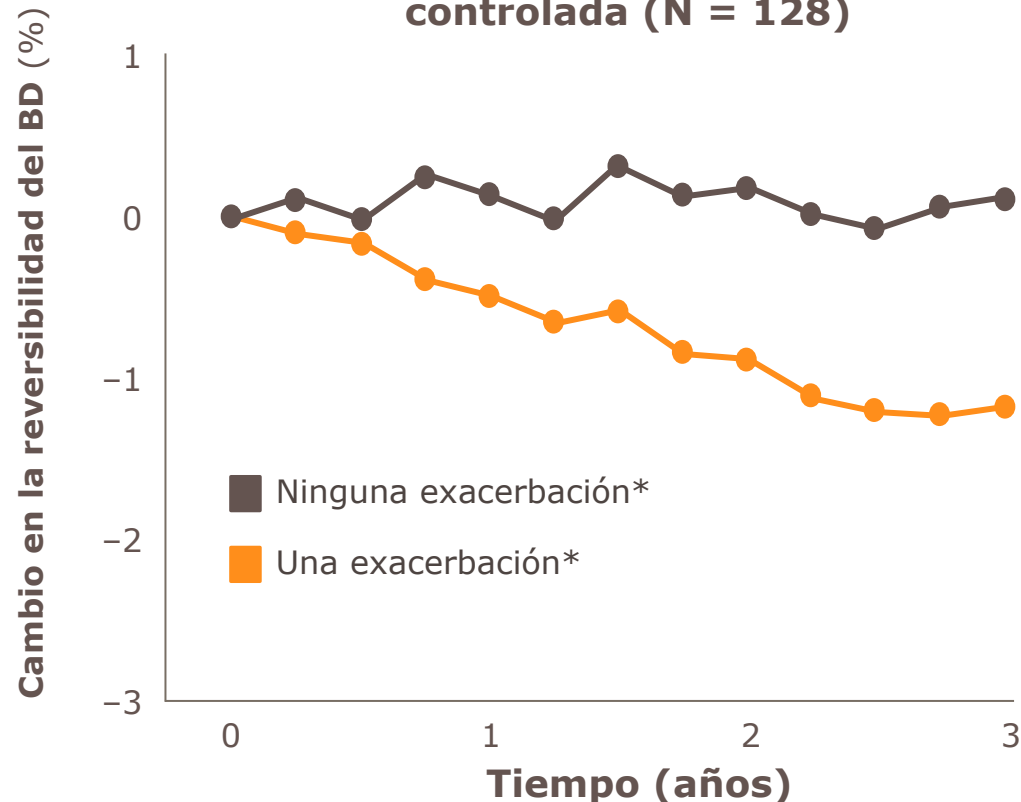
*Los análisis de ROC formaron parte de un estudio transversal en la vida real de 115 pacientes ≥ 18 años con asma reclutados de forma consecutiva desde enero de 2013 hasta diciembre de 2015. ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; NS: no significativo; ROC: característica operativa del receptor. Mansur AH, et al. *Respir Med.* 2018;143:31-38.

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)



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, con permiso de Elsevier.

*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.

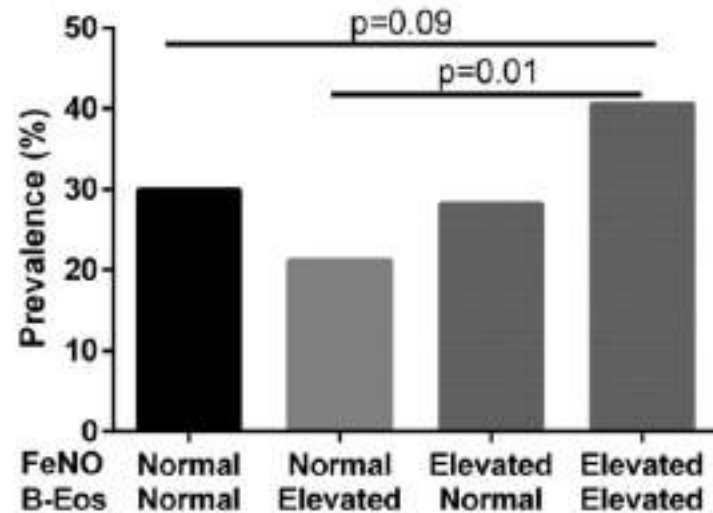
BD: broncodilatador; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo.

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

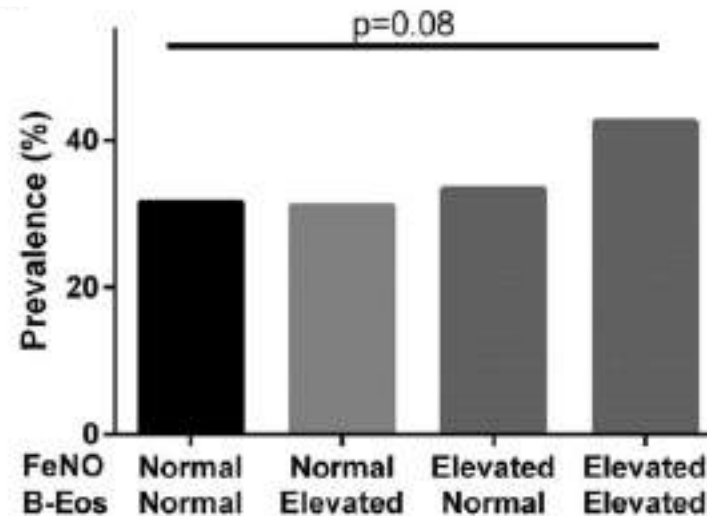
La combinación de FeNO y eosinófilos en sangre puede proporcionar un mayor valor predictivo que los eosinófilos por sí solos

En pacientes con asma,* la combinación de niveles elevados de FeNO[†] y EOS en sangre[‡] aumentó la probabilidad de:

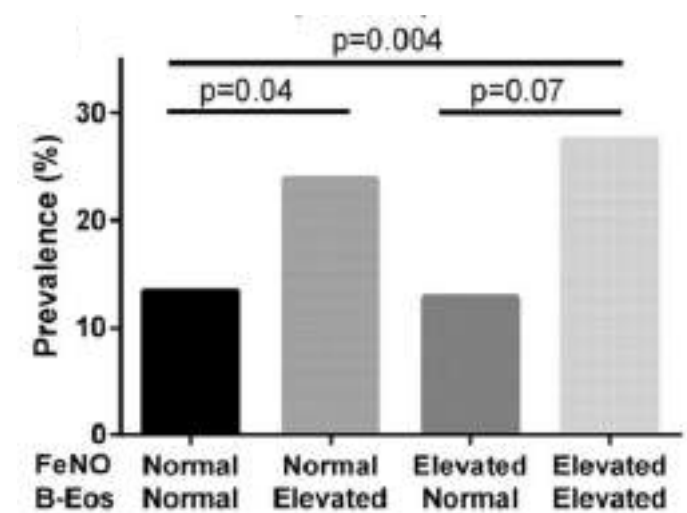
Asma no controlada
en base a una puntuación de PCA <20



Exacerbaciones
en los 3 meses anteriores



Obstrucción de las vías respiratorias
en base a un FEV₁ <80 % del valor previsto



*Los sujetos se incluyeron en el estudio si se les diagnosticaba asma y recibían tratamiento diario con ICS, ARLT o ambos durante al menos 3 meses de los 12 meses anteriores al inicio del estudio.

[†]FeNO normal se definió como <20 ppb para aquellos <18 años y <25 ppb para aquellos ≥18 años (elevada en caso de ≥20 ppb o ≥25 ppb, respectivamente). [‡]El nivel de EOS en sangre normal se definió como <0,3 × 10⁹/l (elevado en caso de ≥0,3 × 10⁹/l).

PCA: prueba de control del asma; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; ICS: corticoesteroides inhalados; ARLT: antagonistas del receptor de leucotrienos.

Malinovsky A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1301-1308.



Respuesta al tratamiento con DUPIXENT:
Mejora de la función pulmonar y FeNO
como factor pronóstico de la respuesta

La función pulmonar se utiliza para monitorizar la respuesta al tratamiento del asma

Considerar el uso de cuestionarios de CdV para incluir la perspectiva del paciente al revisar la estrategia de tratamiento¹

Síntomas
Crisis
Efectos secundarios
Función pulmonar
Enfermedades concomitantes
Satisfacción del paciente (y del progenitor/cuidador)



Confirmación del diagnóstico si es necesario

Control de los síntomas y factores de riesgo modificables (incluida la función pulmonar)

Enfermedades concomitantes

Técnica del inhalador y cumplimiento terapéutico

Preferencias y objetivos del paciente (y del progenitor/cuidador)

Tratamiento de factores de riesgo modificables y enfermedades concomitantes (incluida la función pulmonar)

Estrategias no farmacológicas

Medicamentos para el asma (ajuste a la baja/al alza/entre vías)

Educación y formación en habilidades

Los ajustes de la medicación pueden implicar la adición/eliminación de OCS o la consideración de un tratamiento complementario como un fármaco biológico²

© 2022, 2023, Global Initiative for Asthma, disponible en www.ginasthma.org, publicado en Deer Park, IL, EE. UU. Reservados todos los derechos. Uso en base a licencia expresa del propietario.

OCS: corticoesteroides orales; CdV: calidad de vida.

1. Lanario JW, Burns L. *J Asthma Allergy*. 2021;14:999-1010. 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2023 update. Accessed 15 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>.

FeNO es reconocida por la GINA como un factor pronóstico de la respuesta a DUPIXENT



Factores pronósticos de una buena respuesta del asma para los anticuerpos anti-IL-4R α

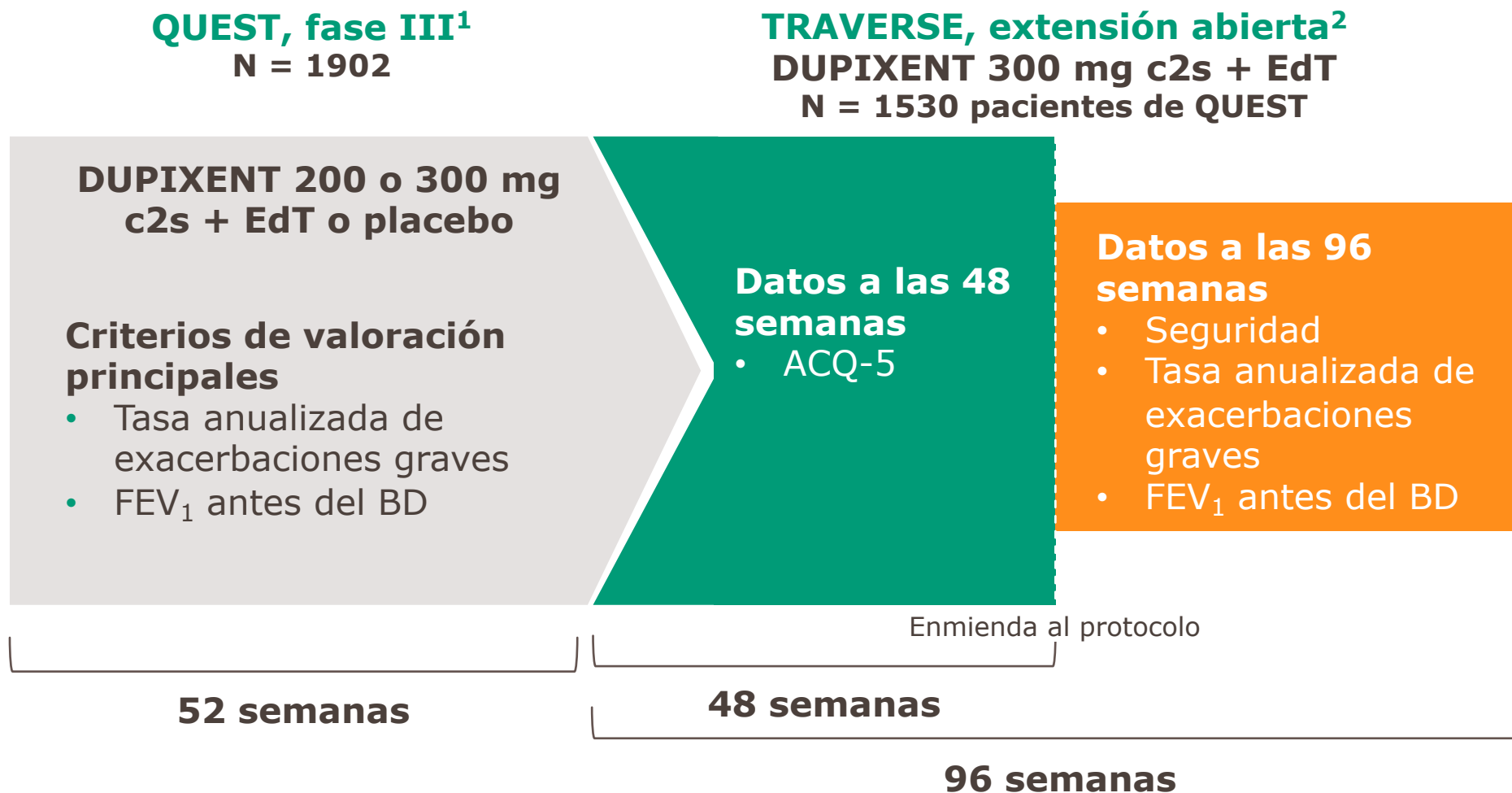
**FeNO más alta
+++**



Eosinófilos en sangre más elevados +++



LIBERTY ASTHMA QUEST/TRVERSE evaluó los resultados clínicos con DUPIXENT durante ~3 años



- El estudio de extensión abierta TRVERSE incluyó a pacientes que participaron en estudios previos de DUPIXENT en el asma (N = 2302)*
- El criterio de valoración principal de TRVERSE fue el número y el porcentaje de pacientes que presentaron algún AAST hasta la semana 96
- Se observó que los AAST de TRVERSE eran similares a los de los estudios originales

*DRI (fase IIb), QUEST en fase III, VENTURE en fase III y el estudio traslacional en fase IIA EXPEDITION.²

ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos; BD: broncodilatador; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; c2s: una vez cada 2 semanas; EdT: estándar de tratamiento; AAST: acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento.

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

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 del estudio QUEST

	Placebo/DUPIXENT (n = 517)	DUPIXENT/DUPIXENT (n = 1013)
Afección alérgica o atópica en curso* (%)	426 (82,4)	839 (82,8)
Exfumador (%)	98 (19,0)	195 (19,2)
Número de exacerbaciones en el año anterior al estudio original (DE)	2,2 (1,9)	2,1 (2,0)
FEV ₁ , % del valor previsto (DE)	58,4 (13,3)	58,5 (13,5)
Puntuación de ACQ-5, escala de 0 a 6 (DE)	2,73 (0,74)	2,76 (0,79)
Dosis alta de ICS (%)	292 (56,5)	545 (53,8)
EOS en sangre, células/μl (DE)	390 (390)	350 (350)
IgE total, UI/ml (DE)	407,1 (672,3)	453,9 (796,3)
FeNO, ppb (DE)	36,8 (34,7)	34,7 (32,4)

*Se consideró que los antecedentes médicos atópicos o la enfermedad atópica en curso estaban presentes si el paciente había tenido o tenía alguna de las siguientes enfermedades: dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica o rinitis alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis nasal, alergia alimentaria o urticaria.

ACQ-5: cuestionario de control del asma de 5 elementos; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; ICS: corticoesteroides inhalados; IgE: inmunoglobulina E; ppb: partes por mil millones; DE: desviación estándar.
Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):11-25.



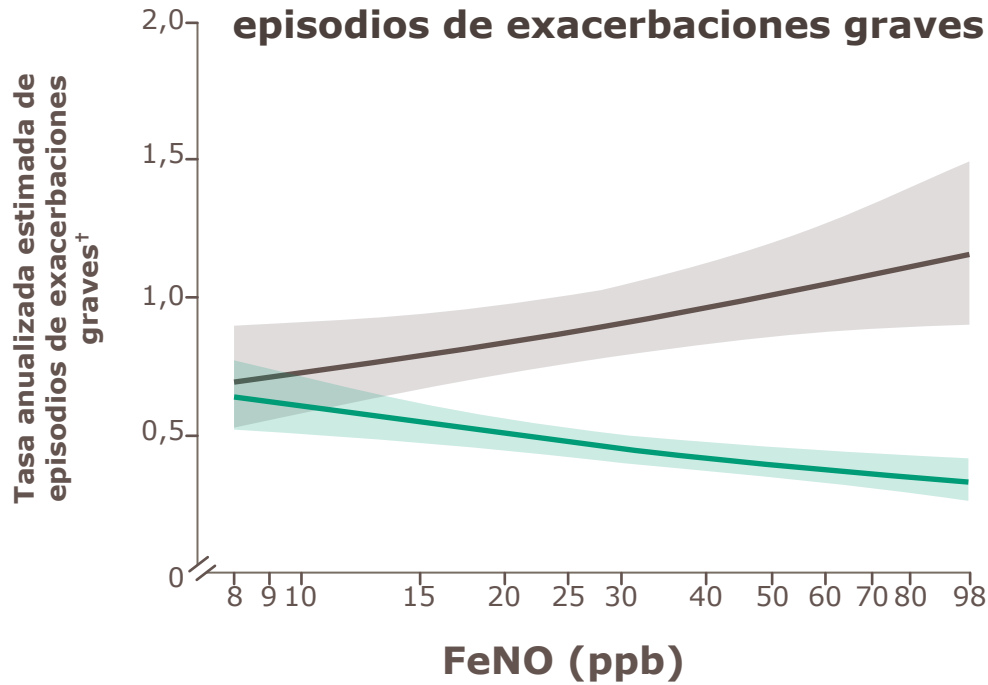
Los niveles de FeNO fueron predictivos de la respuesta al tratamiento con DUPIXENT y se observaron mejorías en los resultados clínicos en pacientes con FeNO ≥ 25 ppb tratados con DUPIXENT

La FeNO inicial fue predictiva de la respuesta a DUPIXENT en las medidas de control del asma

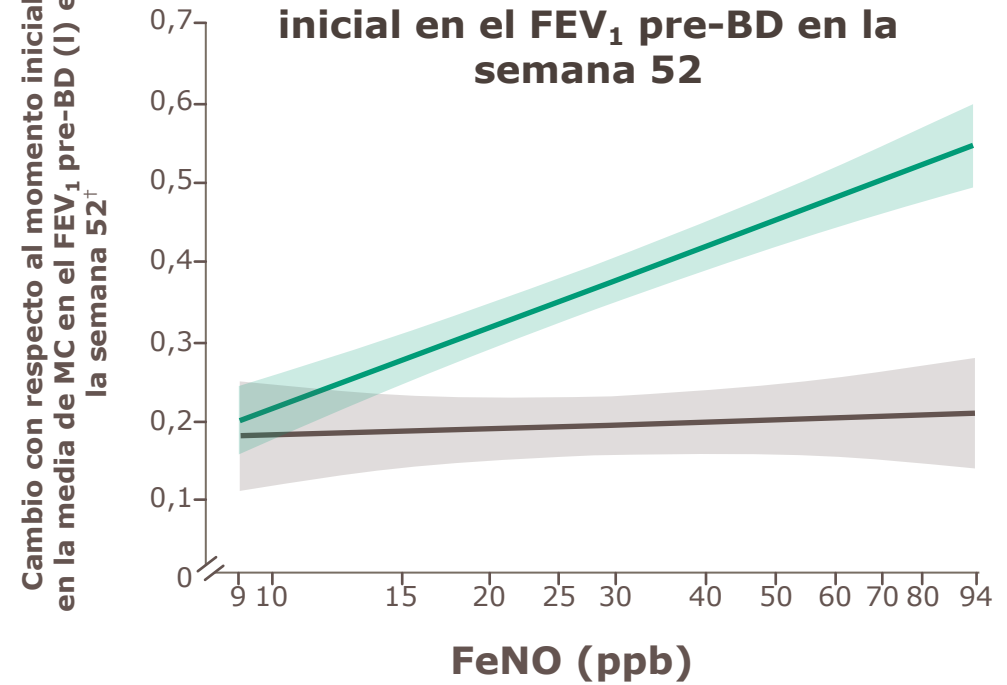
En un análisis a posteriori de pacientes que recibieron dosis medias o altas de ICS al inicio en QUEST, el aumento de FeNO inicial se asoció a mayores efectos clínicos con DUPIXENT* frente al placebo¹

■ Placebos agrupados (n = 627) ■ DUPIXENT 200 mg y 300 mg agrupados (n = 1251)

Tasa anualizada estimada de episodios de exacerbaciones graves



Cambio con respecto al momento inicial en la media de MC en el FEV₁ pre-BD en la semana 52



*DUPIXENT está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad como tratamiento de mantenimiento complementario para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por elevación de eosinófilos en sangre y/o elevación de FeNO, que no están controlados adecuadamente con dosis altas de ICS más otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.² †Las líneas representan estimaciones puntuales. Las áreas sombreadas corresponden al IC del 95 %.¹

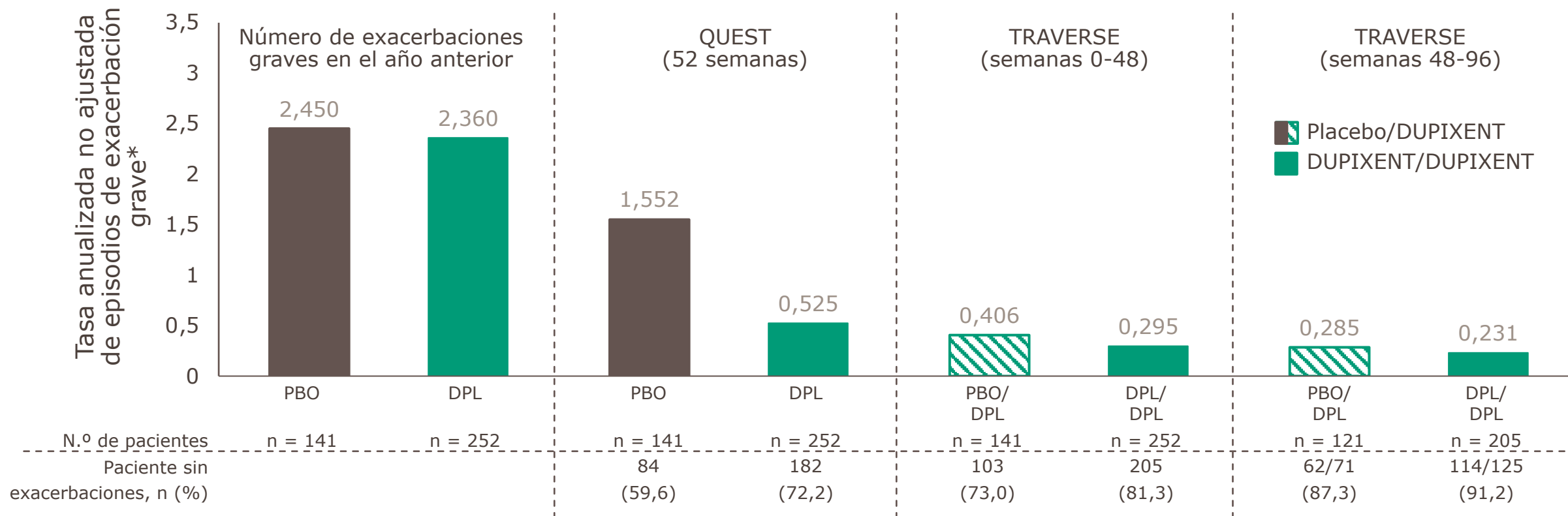
BD: broncodilatador; IC: intervalo de confianza; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; ICS: corticosteroides inhalados; MC: mínimos cuadrados.

1. Pavord ID, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1213-1220.e2. 2. Dupixent (dupilumab) [summary of product characteristics]. 2024.

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

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

Tasa anualizada no ajustada de exacerbaciones graves*



*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.

DPL: DUPIXENT; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; ICS: corticoesteroides inhalados; PBO: placebo.
Pavord ID, et al. Allergy. 2023;78(11):2921-2932.



El tratamiento con DUPIXENT mejoró los resultados clínicos en múltiples perfiles de biomarcadores de tipo 2

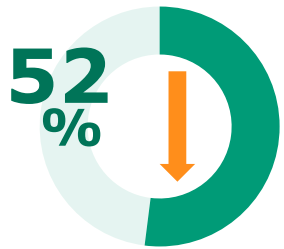
DUPIXENT redujo las tasas de exacerbaciones en pacientes de múltiples perfiles de biomarcadores de tipo 2

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

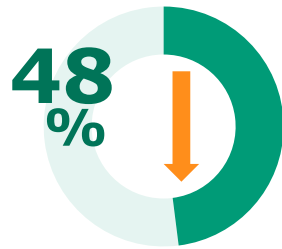
Porcentaje de reducción en la semana 52 de QUEST en las tasas de exacerbaciones graves por subgrupo de biomarcadores al inicio

frente al placebo

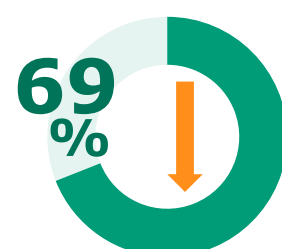
frente al inicio



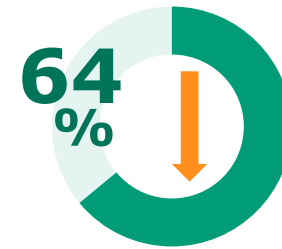
EOS
≥150 células/ μ l o
FeNO ≥25 ppb
(n = 413)



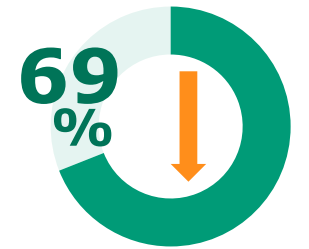
EOS ≥150 células/ μ l y
fenotipo alérgico*
(n=239)



EOS ≥150 células/ μ l y
FeNO ≥25 ppb
(n = 251)



FeNO ≥25 ppb y
fenotipo alérgico*
(n = 165)

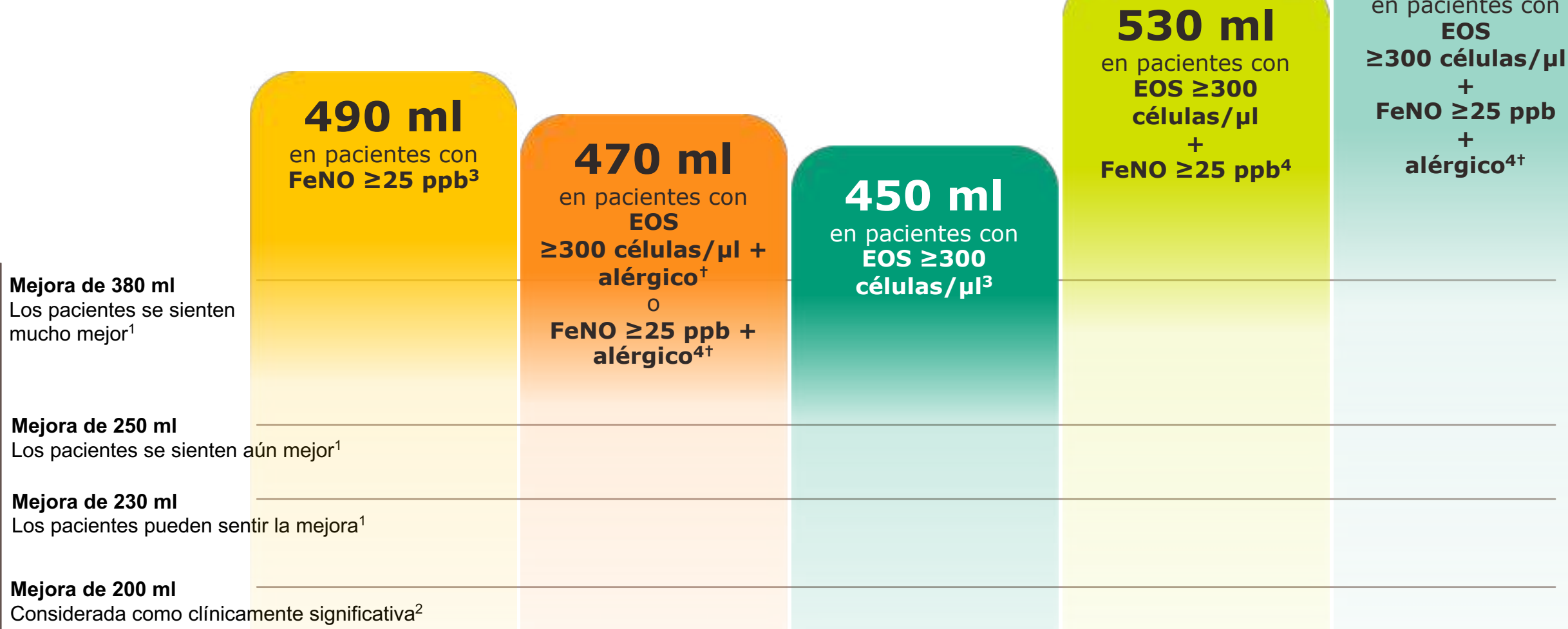


EOS ≥150 células/ μ l
y fenotipo alérgico*
y FeNO ≥25 ppb
(n = 132)

*Fenotipo alérgico definido como IgE sérica total inicial ≥30 UI/ml y ≥1 IgE específica de aeroantígeno perenne ≥0,35 UI/ml al inicio.
EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; ICS: corticoesteroides inhalados; IgE: inmunoglobulina E.
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. 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.

Resumen

En el tratamiento del asma grave, la función pulmonar y FeNO son pruebas **reproducibles** y **no invasivas** que intervienen en¹⁻⁵:



DUPIXENT demuestra una eficacia rápida y sostenida en el asma de tipo 2, incluidos los pacientes con niveles elevados de FeNO con o sin otros biomarcadores elevados de tipo 2⁶

Reducción



Niveles de FeNO



Tasas de exacerbación

Mejoría



Función pulmonar



Control del asma

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

1. Moore VC. *Breathe*. 2012;8:232-240 [erratum published in *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):115217]. 2. Miskoff JA, et al. *Cureus*. 2019;11(6):e4864. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2023 update. Accessed 15 April 2024. <https://ginasthma.org/reports/>. 4. Murugesan N, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8):1428. 5. Halpin DMG, et al. *Respir Res*. 2019;20(1):1597. 6. Pavord ID, et al. *Allergy*. 2023;78(11):2921-2932.

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.