

# VESTIGE

*On tour*

# VESTIGE

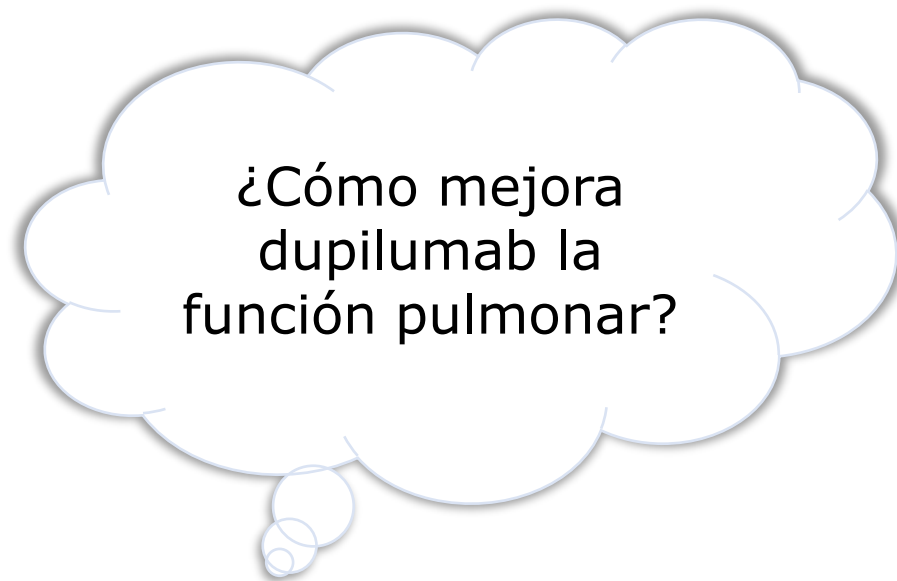
*On tour*

## **Remodelado bronquial en el asma grave: Adentrándonos en el laberinto de la enfermedad**

**Lucía de Prado Gomez**

*Global Medical Associate Director Respiratory (Sanofi)*

# Un poco de contexto....



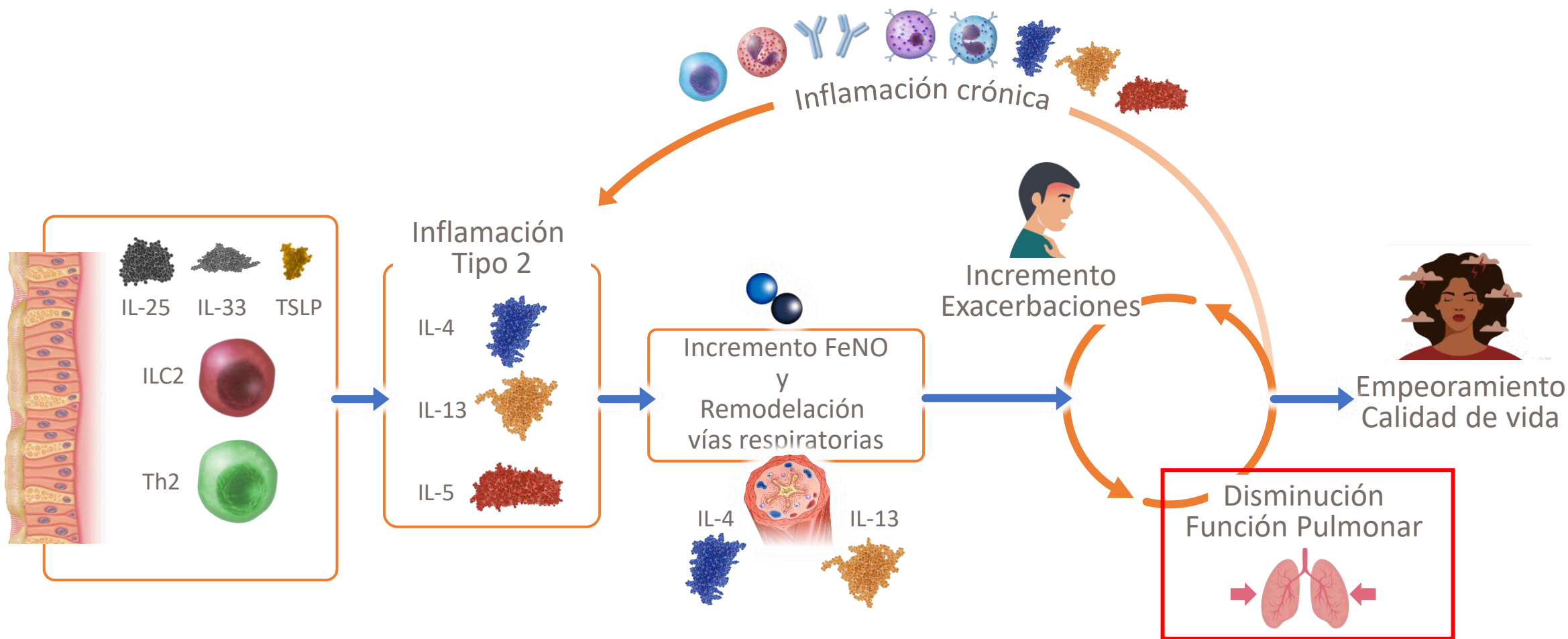
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma

Mario Castro, M.D., Jonathan Cohen, M.D., Ian D. Pavord, M.D., Jorge Maspero, M.D., Sally Wenzel, M.D., Klaus F. Rabe, M.D., William W. Busse, M.D., Linda Ford, M.D., Lawrence Sher, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Constance Katelaris, M.D., Yuji Tohda, M.D., [et al.](#)

N Engl J Med 2018;378:2486-96.

# La inflamación de tipo 2 conduce a un ciclo de empeoramiento de la función pulmonar y exacerbaciones, lo que lleva a una reducción en la calidad de vida<sup>1-10</sup>

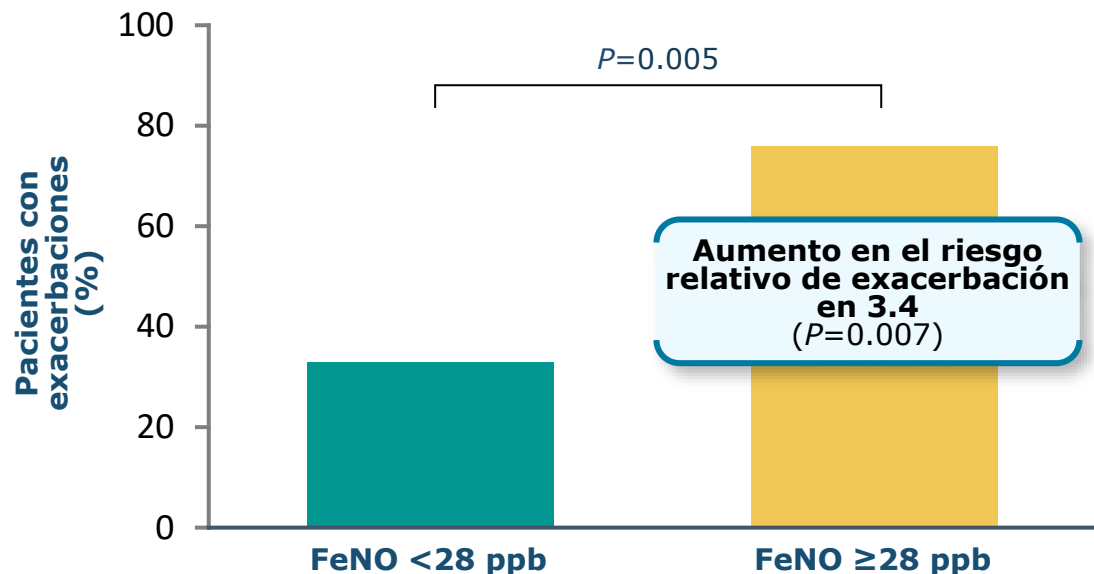


FeNO, fractional exhaled nitric oxide; IL, interleukin; ILC2, innate lymphoid cell type 2; QoL, quality of life; Th2, T helper 2; TSLP, thymic stromal lymphopoietin. 1. Chung KF. Lancet. 2015;386(9998):1086-1096. 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50. 3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/reports/>. Accessed May 18, 2022. 4. Bai TR, et al. Eur Respir J. 2007;30(3):452-456. 5. Matsunaga K, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015;3(5):759-764. 6. Dougherty RH, Fahy JV. Clin Exp Allergy. 2009;39:193-202. 7. Holgate ST, Polosa R. Lancet. 2006;368(9537):780-793. 8. Schleimer RP, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(6):1752-1761. 9. Alving K, et al. Eur Respir Mon. 2010;49:1-31. 10. Foster JM, et al. Eur Respir J. 2017;50(3):1700765.

# El FeNO elevado es un fuerte predictor de exacerbaciones y está asociado con un mayor declive en la función pulmonar

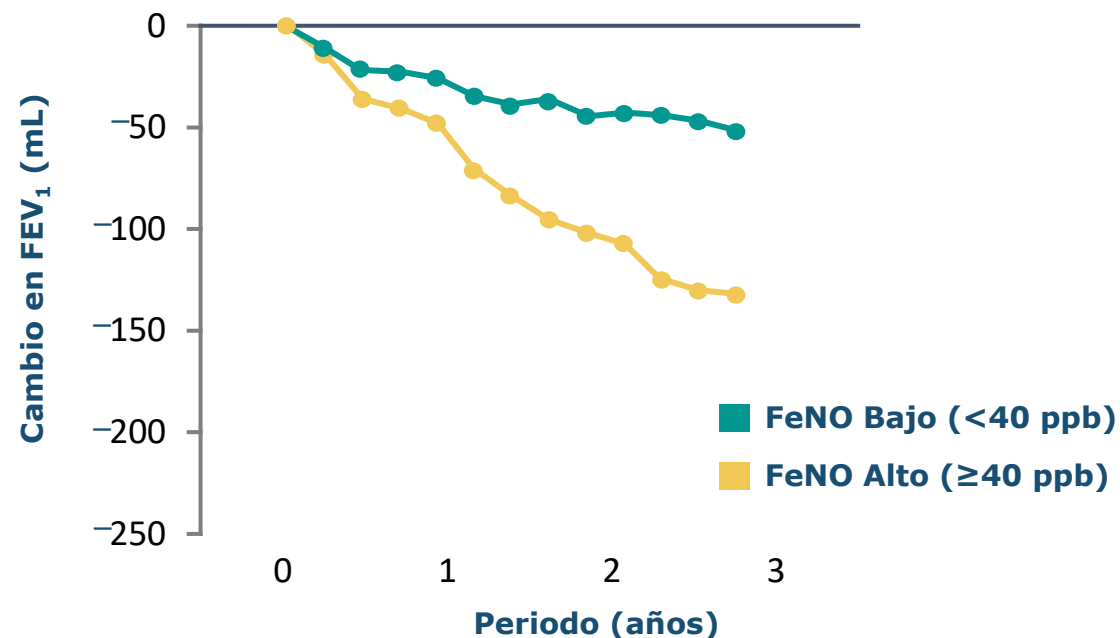
Estudio prospectivo de 18 meses en pacientes con asma que estaban clínicamente estables (n=44)<sup>1,a</sup>

## Mayores tasas de exacerbación



Estudio de seguimiento a 3 años en pacientes con asma estable (n=128)<sup>2,b</sup>

## Mayor disminución en la función pulmonar

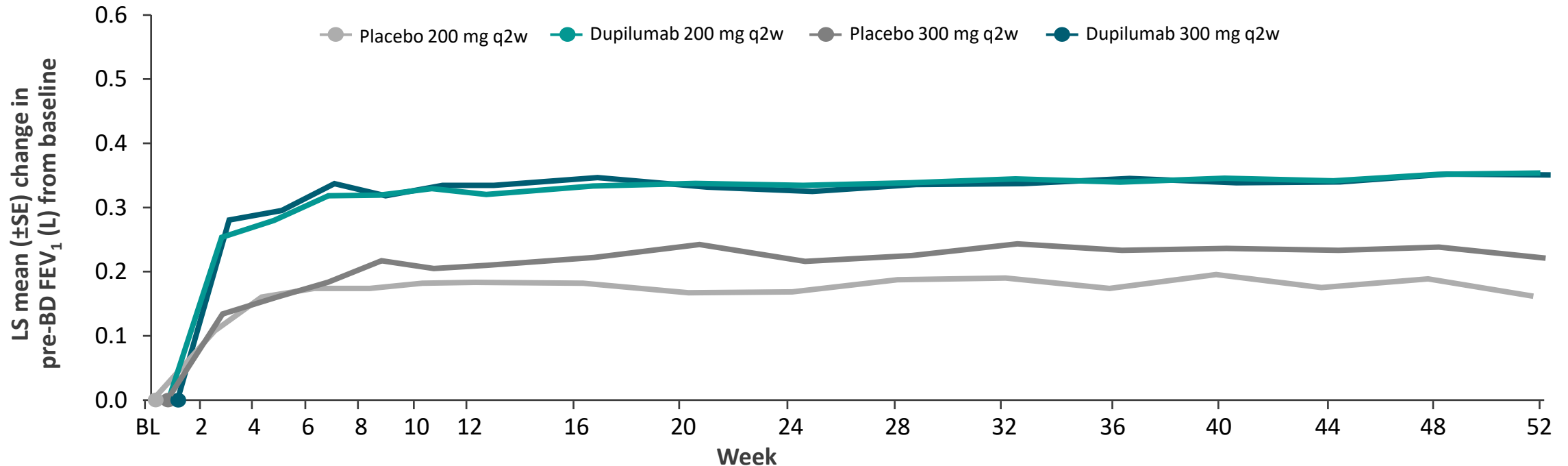


aFor 6 weeks prior to study start and receiving ICS + LABA (250 µg of fluticasone/50 µg of salmeterol or equivalent) for at least 3 years prior.  
bFollowing treatment with ICS ± LABA, leukotriene modifier, or theophylline for more than 4 years. FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β<sub>2</sub> agonist; ppb, parts per billion.

1. Gelb AF, et al. Chest. 2006;129:1492-1499. 2. Matsunaga K, et al. Allergol Int. 2016;65:266-271.

# Dupilumab mejoró la función pulmonar en comparación con placebo<sup>1-3</sup>

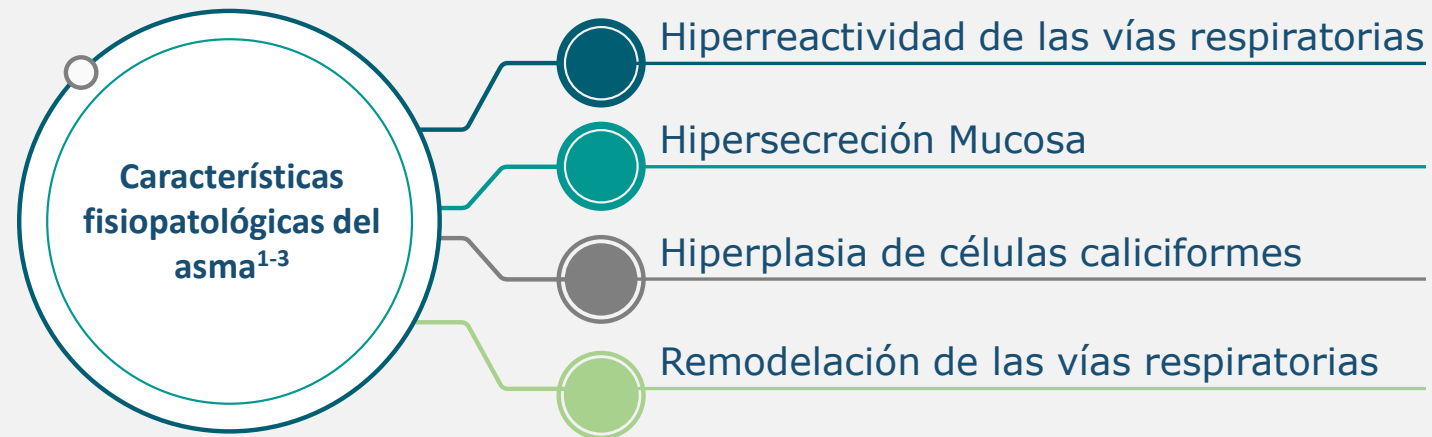
*Dupilumab mejoró la función pulmonar en comparación con placebo a partir de la semana 2, con efectos sostenidos durante 52 semanas*



\*\*\*P<0.001.

BD, bronchodilator; BL, baseline; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; ITT, intent-to-treat; LS, least squares; NIH, National Institutes of Health; q2w, every 2 weeks. 1. Castro M, et al. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-2496. 2. Castro M, et al. ERJ Open Res. 2020;6(1):00204-2019. 3. Tepper RS, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3 suppl):S65-S87.

# Las técnicas de imagen facilitan la comprensión de la fisiopatología en pacientes con asma



	CT	MRI
Métricas Funcionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrapamiento de gas espiratorio<sup>4</sup></li> <li>• Ventilación regional<sup>5,6</sup></li> <li>• Intercambio de gases<sup>6</sup></li> <li>• Heterogeneidad y defectos en la ventilación<sup>6</sup></li> <li>• Resistencia de las vías respiratorias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos de ventilación<sup>4</sup></li> <li>• Heterogeneidad de la ventilación<sup>4</sup></li> <li>• Intercambio de gases<sup>5</sup></li> </ul>
Métricas Estructurales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen de las vías respiratorias, grosor y área de la pared, oclusión luminal<sup>4,6</sup></li> <li>• Densidad del tejido pulmonar<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microestructura pulmonar<sup>5</sup></li> </ul>

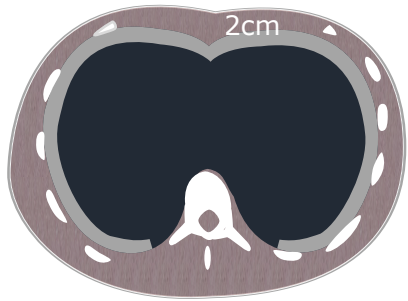
CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

1. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf). Accessed December 2023. 2. Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med.* 2017;377:965-976. 3. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35-50. 4. King GG, et al. *Eur Respir Rev.* 2019;28:180111. 5. Trivedi A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1-10. 6. Kooner HK, et al. *Respirology.* 2022;27:114-133.

# Uso de tomografía computarizada de alta resolución para cuantificar tapones de moco en el asma

*Los tapones de moco en las vías respiratorias pueden ser identificados y cuantificados utilizando imágenes de MDCT del pulmón<sup>a</sup>*

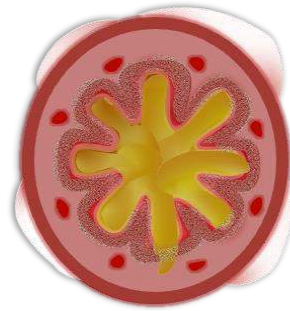
**Evaluación por TC**  
Definir área de evaluación



**Plano axial de TC**

Excluir el pulmón periférico  $\leq 2$  cm desde la pleura costal o diafragmática desde la línea media anterior hasta la interfaz mediastínica posterior

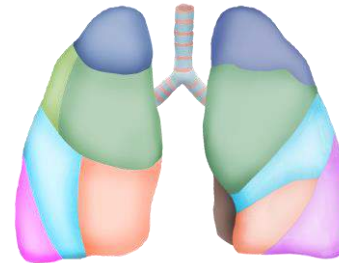
**Obstrucción por moco**  
Identificar tapones de moco



**Vía respiratoria obstruida en la TC**

Un tapón de moco se define como la obstrucción completa de la vía respiratoria por moco. La obstrucción parcial por moco no se puntúa

**Puntaje de tapón de moco**  
Examinar cada segmento broncopulmonar en busca de tapones de moco



**Segmentos broncopulmonares.**

Contar los segmentos broncopulmonares con  $\geq 1$  tapón(es) de moco para generar el puntaje de tapón de moco

**Puntaje de tapón de moco global:**

**Bajo:** 0.5–3.5  
**Alto:** 4–20

**Puntaje de tapón de moco global altos ( $\geq 4$  subsegmentos bronquiales con 1 o más vías respiratorias completamente obstruidas con moco) estaban asociadas con un bajo FEV1 y atrapamiento de aire en pacientes con asma crónica grave.**

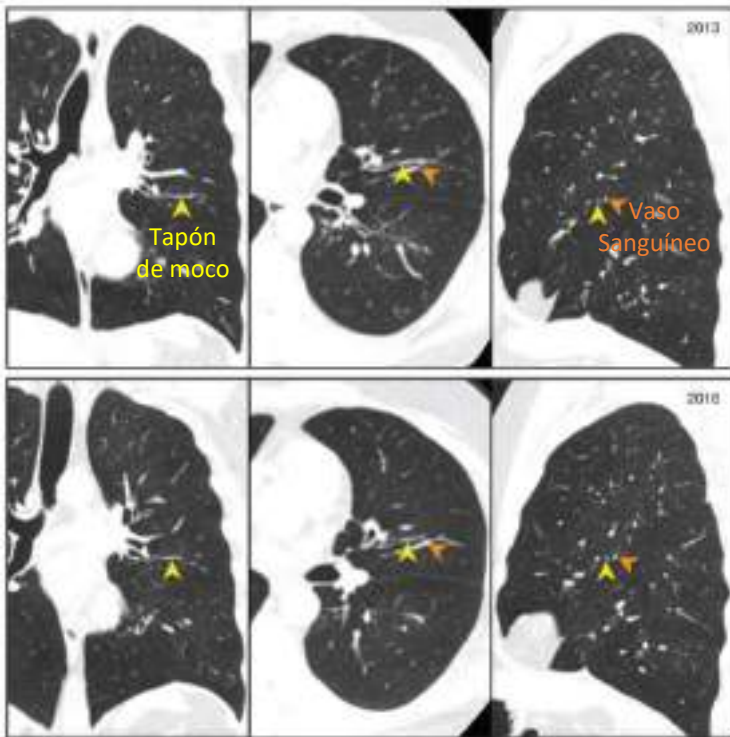
<sup>a</sup>Segments of each lobe are examined for mucus plugs and given a score of 1 (present) or 0 (absent). Segment scores of each lobe are summed to generate a total mucus score ranging from 0–20. TC, tomografía computarizada; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; MDCT, multidetector computed tomography.



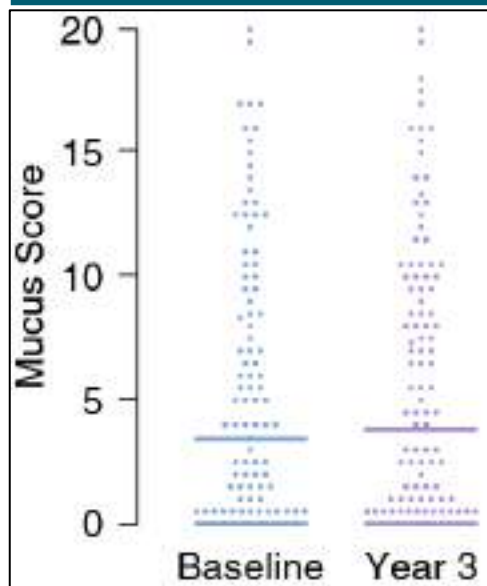
# La carga de tapones de moco persiste en pacientes con asma grave y afecta la calidad de vida

*La evidencia del SARP-3 muestra que los tapones de moco persisten incluso después de 3 años en pacientes con asma grave y causan una obstrucción significativa del flujo de aire*

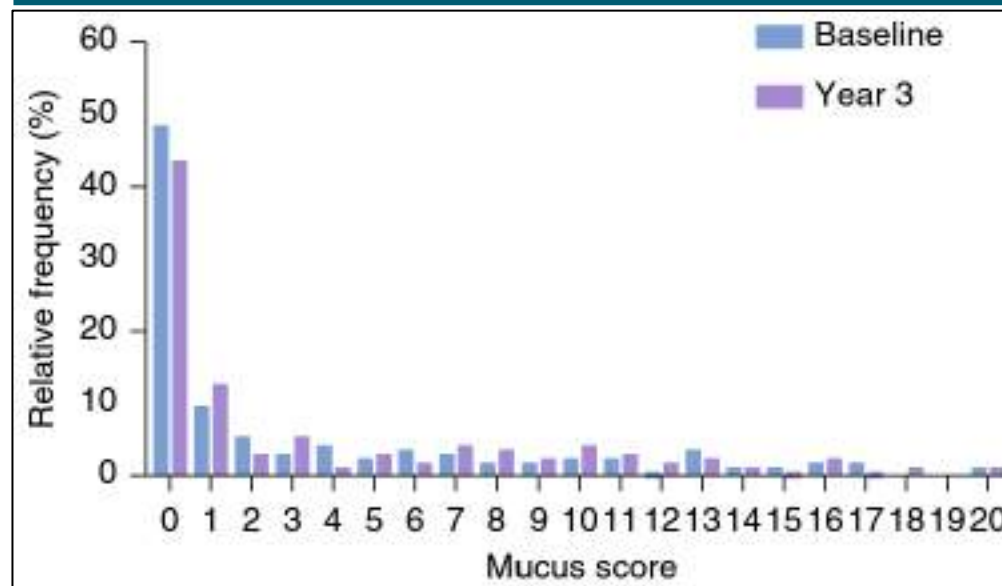
Se identificaron tapones de moco en la misma vía respiratoria tanto en el inicio como en el año 3



Puntaje de tapón de moco en participantes al inicio y en el año 3.



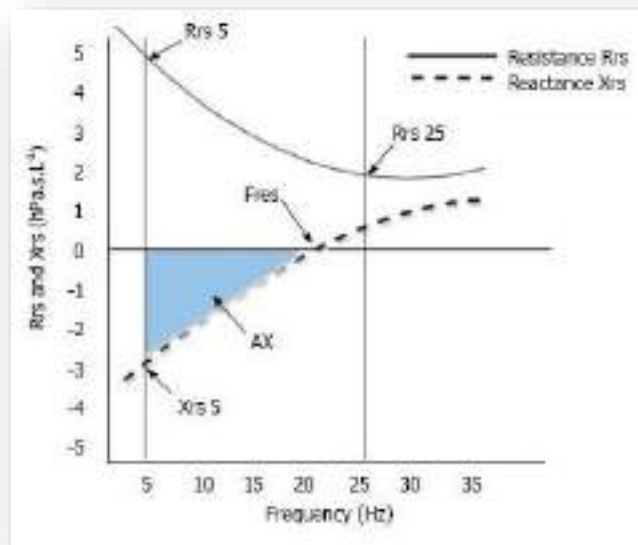
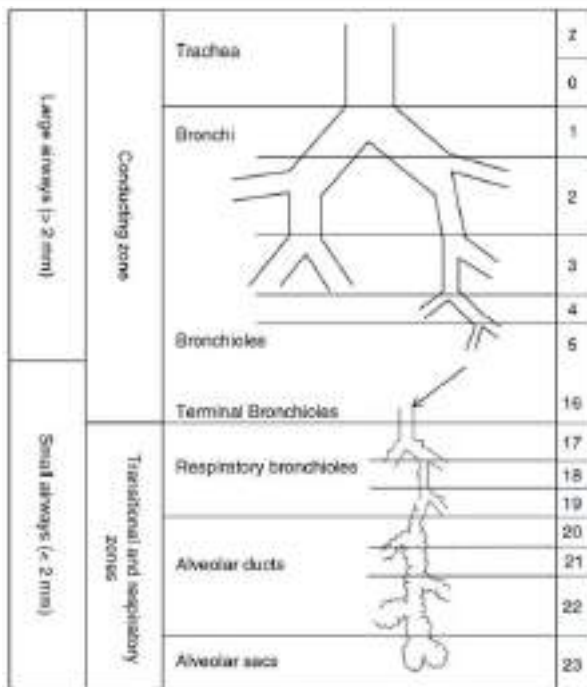
Distribución de frecuencia del puntaje de tapón de moco en participantes al inicio y en el año 3 (N=164)



El cambio en el “mucus score” desde el inicio hasta el año 3 correlacionó significativamente de manera negativa con el cambio en el FEV1% predicho ( $P < 0.001$ ).

# Visión general de la Técnica de Oscilación Forzada (FOT)

**La FOT es un método no invasivo para evaluar la función de las vías respiratorias pequeñas al emitir señales oscilatorias en el tracto respiratorio durante la ventilación tidal<sup>1</sup>**



**5 Hz – 20 Hz**

La FOT transmite las ondas sonoras de diferentes frecuencias de forma secuencial<sup>1-2</sup>

- Estas ondas sonoras se transmiten al interior de los pulmones del paciente, lo que produce cambios en la presión y, a su vez, cambios en el flujo de aire.

La FOT mide la impedancia mecánica del sistema respiratorio, que representa las fuerzas que deben superarse para impulsar una señal de flujo oscilante en el sistema respiratorio. Estas fuerzas surgen en el sistema respiratorio principalmente debido a:

- la **resistencia** de las vías respiratorias y los tejidos al flujo
- la **reactancia** (elasticidad, rigidez) del parénquima pulmonar y la pared torácica en respuesta a cambios en el volumen<sup>4</sup>

La oscilometría es reconocida como una de las técnicas más prometedoras para evaluar la función de las vías respiratorias pequeñas, dada su relación directa con la obstrucción periférica y su fácil aplicabilidad<sup>3</sup>

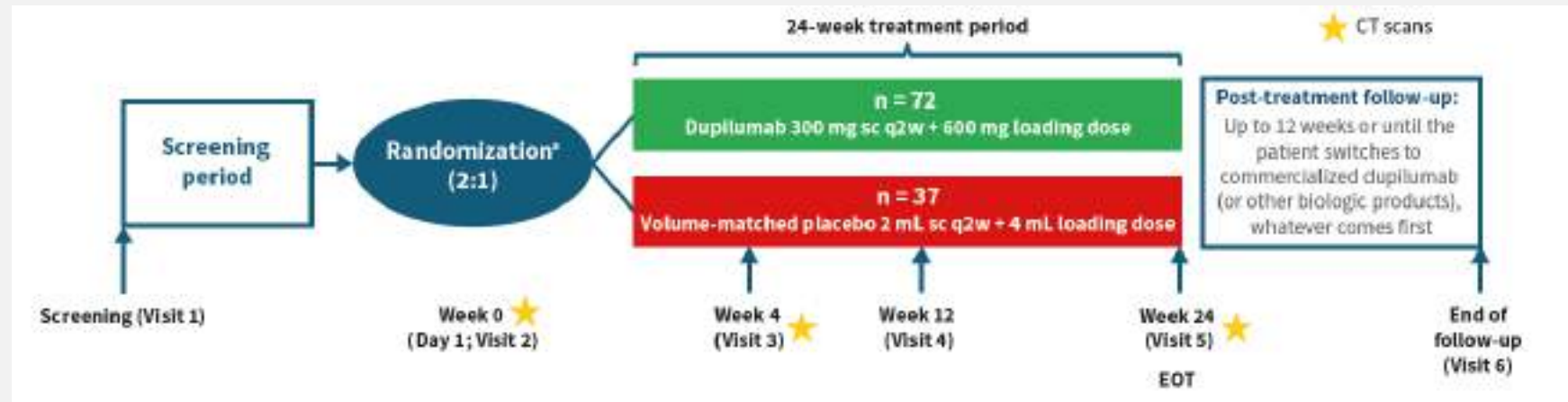
VESTIGE  
*On tour*

## VESTIGE STUDY

**Assessing the Effect of Dupilumab  
on Lung Function, Airway Changes  
& Airway Inflammation**

*ClinicalTrials.gov: NCT04400318*

# VESTIGE Trial: Diseño y objetivos



La población del estudio consistió en pacientes de entre 21 y 70 años con asma moderada a grave no controlada (puntuación ACQ-5  $\geq 1-5$ ), FEV1 pre-BD  $\leq 80$  % del valor predicho normal, al menos una exacerbación en el año anterior, recuento de EOS en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l y un nivel de FeNO  $\geq 25$  ppb

## Objetivos coprimarios

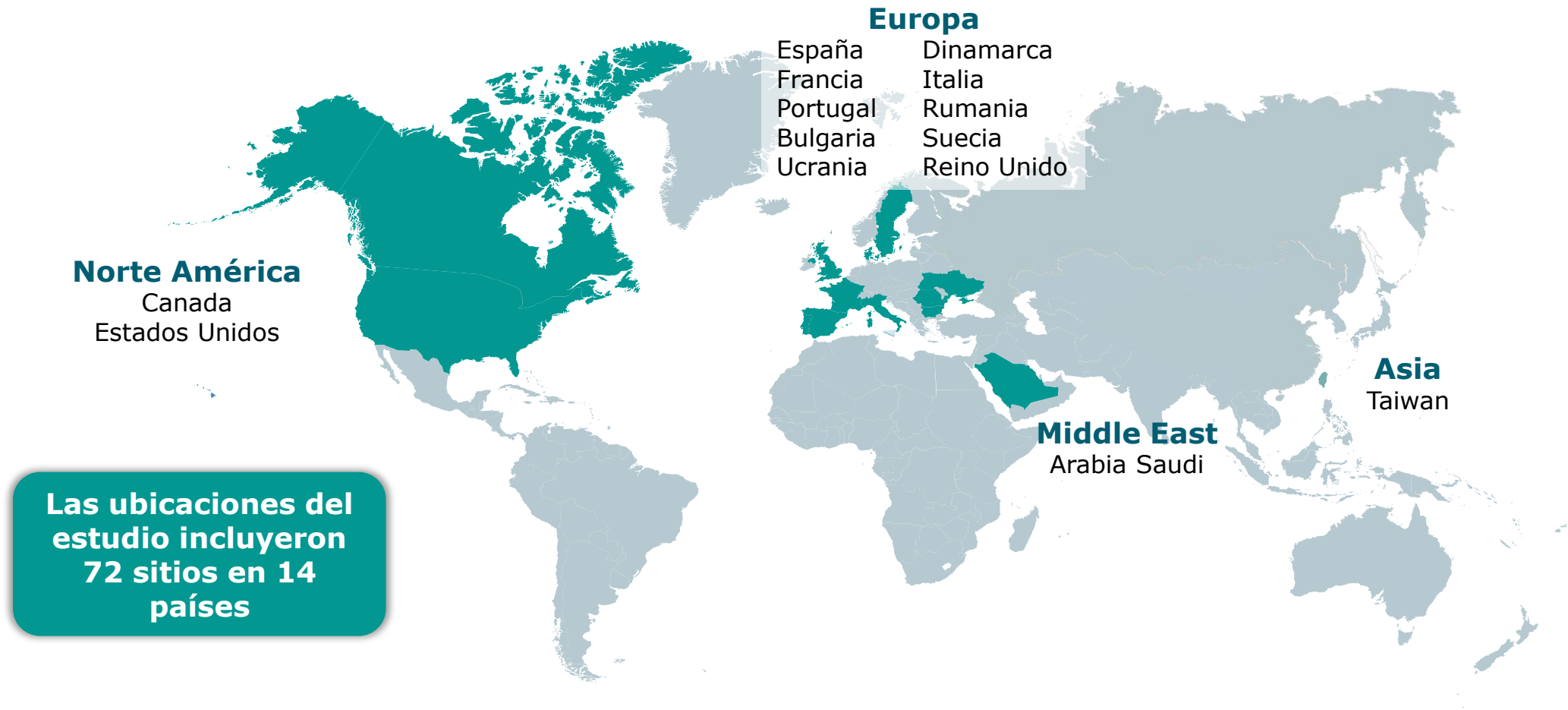
- Proporción de pacientes que logró FeNO  $< 25$  ppb en la semana 24
- Porcentaje de cambio desde el inicio hasta la semana 24 en los volúmenes de las vías respiratorias distales corregidos por el volumen pulmonar ([s]iVaw) en la CPT.

## Objetivos secundarios

- Resistencia ([s]iRaw) en capacidad pulmonar total.
- Cambio desde el inicio en el puntaje de tapón de moco en la TCAR de alta resolución (HRCT)

<sup>a</sup>Randomization stratified by medium- and high-dose ICS (with no less than 40% of patients in the 'high-dose ICS' group) and region Eastern Europe/rest of the world. ACQ, Asthma Control Questionnaire; CT, computed tomography; EOT, end of treatment; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; ICS, inhaled corticosteroid; ppb, parts per billion; pre-BD FEV1, pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second; SC, subcutaneous; siVaw, distal airway volumes corrected for lung volume; q2w, every 2 weeks; TLC, total lung capacity. Castro M, et al. Póster L24 presentado en AAAAI, 2024. Washington, DC, EE. UU. **De acuerdo con las características basales, la población estudiada se clasifica como con asma grave según los criterios de la GEMA 5.3 (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [SEPAR]. Guía Española para el Manejo del Asma 5.3. Madrid: Luzán 5 Health Consulting, S.A. 2023. ISBN: 978-84-19832-16-0. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>. Último acceso: marzo 2024).**

# VESTIGE Study: Ubicaciones



<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400318>. Accessed September 2023.

# VESTIGE STUDY: Resultados Principales



Njira Lugogo, M.D.  
Clinical Professor  
Pulmonary & Critical Care Medicine



# VESTIGE Study: Características Basales

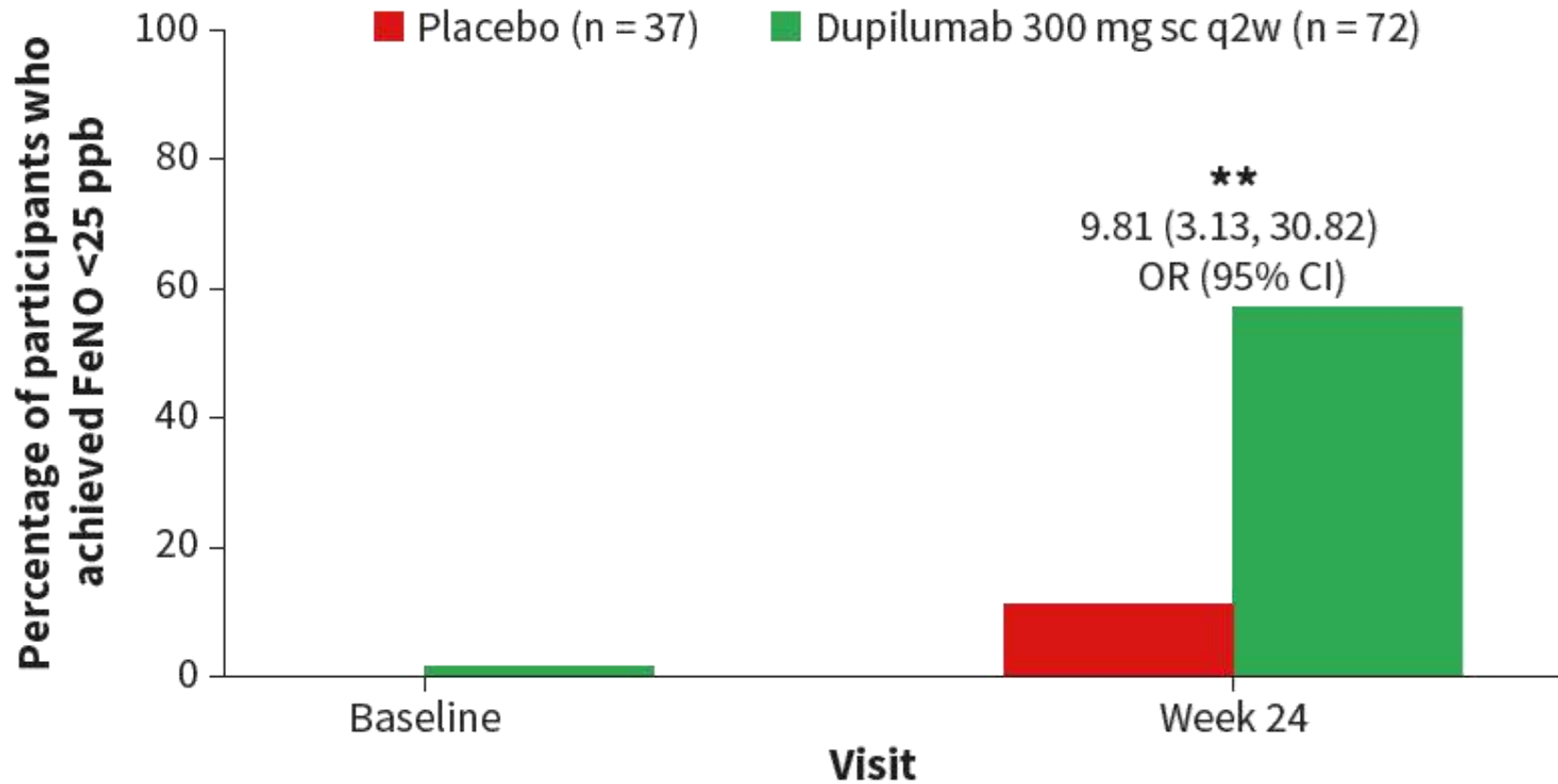
## Características basales seleccionadas

Variable	Dupilumab (n = 72)	Placebo (n = 37)
Edad, media (DE), años	51,0 (12,81)	49,4 (12,33)
Género, % mujeres	46 (63,9)	22 (59,5)
Raza, n (%)		
Caucásica	64 (88,9)	34 (91,9)
Negra/ Afroamericana	0	1 (2,7)
Asiática	8 (11,1)	2 (5,4)
Peso corporal, media (DE), kg	79,81 (14,176)	81,99 (24,756)
IMC, media (DE), kg/m <sup>2</sup>	28,19 (4,862)	28,68 (7,860)
Altura, media (DE), cm	168,4 (9,57)	168,5 (10,53)
Etnia, n (%)		
Hispana	3 (4,2)	1 (2,7)
No hispana	67 (93,1)	36 (97,3)
No comunicada	2 (2,8)	0
Región, n (%)		
Europa del Este	46 (63,9)	24 (64,9)
Resto del mundo	26 (36,1)	13 (35,1)

Variable	Dupilumab (n = 72)	Placebo (n = 37)
Uso de ICS, n (%)		
Alta	34 (47,2)	21 (56,8)
Media	38 (52,8)	16 (43,2)
Edad de inicio del asma, años	34,3 (17,37)	29,5 (16,47)
Tiempo desde la última exacerbación grave, meses	4,81 (3,184)	6,03 (3,327)
Exacerbaciones graves del asma, año anterior	1,5 (1,34)	1,4 (0,86)
Historia de tabaquismo, n (%)		
Exfumador	11 (15,3)	3 (8,1)
No fumador	61 (84,7)	34 (91,9)
Recuento de EOS en sangre, media (DE), Giga/l	0,582 (0,409)	0,603 (0,390)
FeNO, media (DE), ppb	63,1 (39,51)	52,7 (25,32)
FEV <sub>1</sub> preBD, media (DE), l	1,850 (0,68)	1,896 (0,66)
Volumen de las vías respiratorias, [s]iVaw, en la CPT, media (DE), ml	1,91 (0,95)	1,91 (1,16)
Resistencia de las vías respiratorias (R5-R20 FOT), media (DE), kPa*s/l	0,172 (0,13)	0,125 (0,12)
Puntuación de mucosidad, media (DE)	7,2 (5,13)	6,9 (4,95)

BD: broncodilatador; CPT: capacidad pulmonar total; DE: desviación estándar; EOS: eosinófilos; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ICS: corticosteroides inhalados; IMC: índice de masa corporal; pre-BD: prebroncodilatador; [s]iVaw: volúmenes regionales de las vías respiratorias corregidos por el volumen pulmonar.

# Dupilumab aumentó rápidamente la proporción de pacientes que alcanzaron un FeNO <25 ppb a la semana 24 frente a placebo.



\*\*P <0.001.

CI, confidence interval; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; OR, odds ratio; ppb, parts per billion; q2w, every 2 weeks; SC, subcutaneous. Castro M, et al. Póster L24 presentado en AAAAI, 2024. Washington, DC, EE. UU



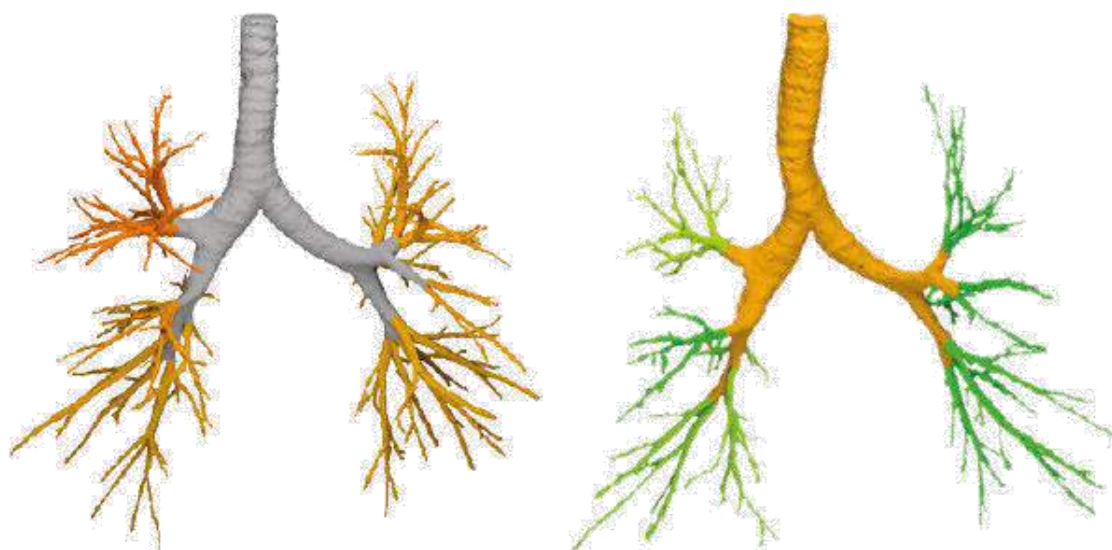
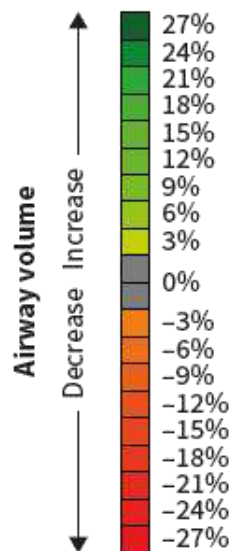
# Las imágenes de TC en pacientes individuales muestran cambios en el volumen de las vías respiratorias en capacidad pulmonar total (TLC)

*En la mayoría de los pacientes, se observaron mejoras numéricamente mayores con dupilumab en comparación con placebo*

Change from baseline to Week 24 in siVAW at TLC

Placebo

Dupilumab 300 mg sc q2w



All patients

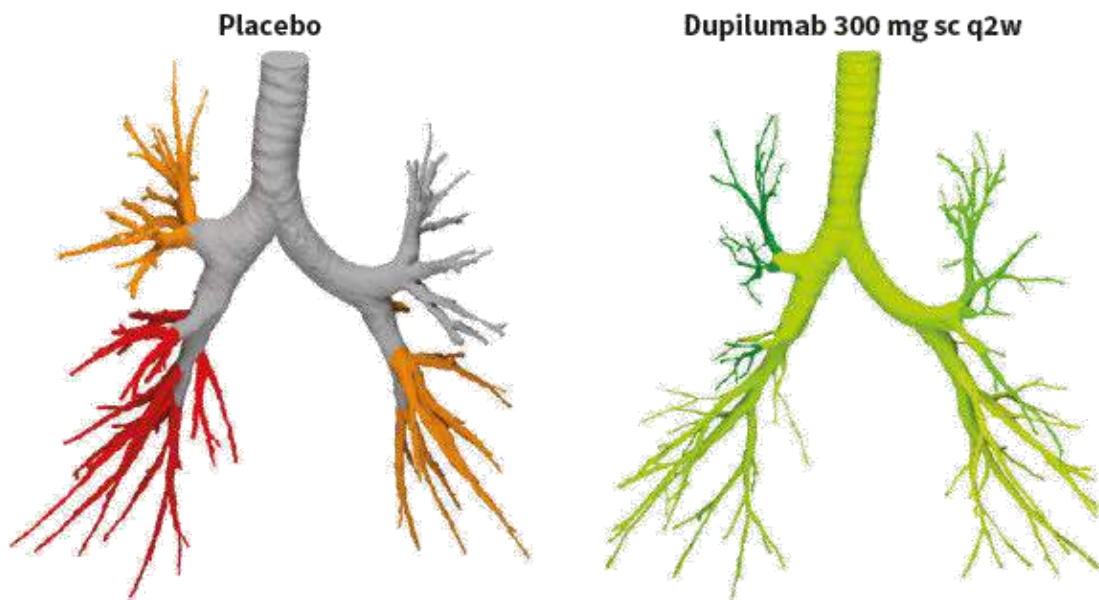
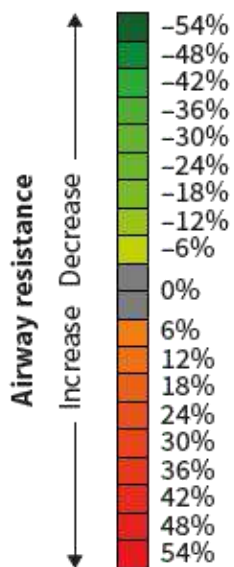
LSM (SE) percent change from baseline at Week 24

Placebo (n = 37)	-2.04% (11.54)
Dupilumab (n = 72)	19.73% (8.10)
LSM difference (SE)	21.76% (14.022)

# Las imágenes de TC en pacientes individuales muestran cambios en la resistencia específica de las vías respiratorias en capacidad pulmonar total (TLC)

*En la mayoría de los pacientes, se observaron mejoras numéricamente mayores con dupilumab en comparación con placebo*

Change from baseline to Week 24 in siRAW at TLC



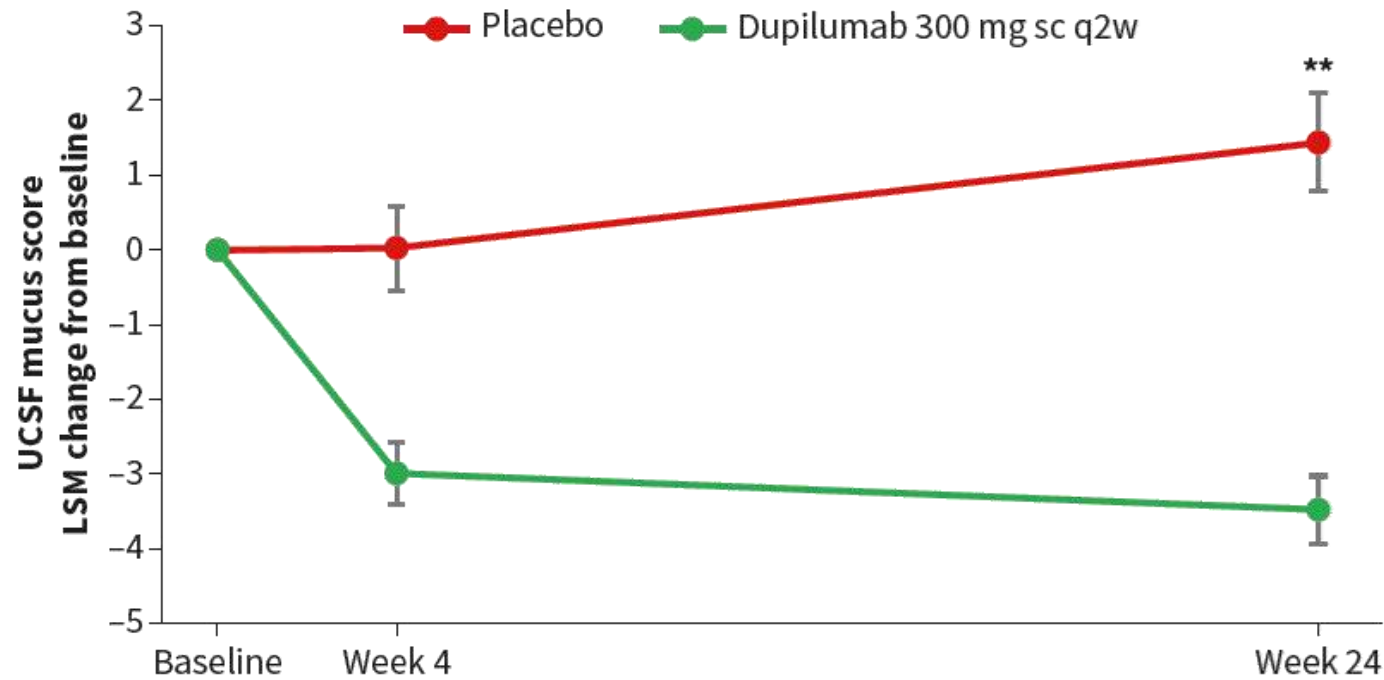
## All patients

### Median percent change (kPA\*s/L) from baseline at Week 24

Placebo (n = 37)	34.3%
Dupilumab (n = 72)	-25.5%
<b>Median Treatment Difference</b>	<b>-59.8%</b>

# Los cambios en los puntajes de moco globales fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con Dupilumab en comparación con placebo para la semana 24

*En la mayoría de los pacientes, se observaron mejoras estadísticamente significativas con Dupilumab en comparación con placebo*



LSM (SE) change from baseline at Week 24

Placebo (n = 37)	1.44 (0.66)
Dupilumab (n = 72)	-3.48 (0.46)
LSM difference	-4.92 (0.80)

\*\*Nominal P <0.001.

LSM, least squares mean; q2w, every 2 weeks; SC, subcutaneous; SE, standard error; UCSF, University of California San Francisco. Castro M, et al. Póster L24 presentado en AAAAI, 2024. Washington, DC, EE. UU

## Dupilumab fue bien tolerado, con un perfil de seguridad aceptable y consistente con el perfil de seguridad conocido

AAET, n (%)	Dupilumab 300 mg c2s (n = 72)	Placebo (n = 37)
Cualquier AAET	31 (43,1)	21 (56,8)
AAET relacionados con la intervención del estudio	11 (15,3)	4 (10,8)
AA severos emergentes con el tratamiento	3 (4,2)	1 (2,7)
AAG emergentes con el tratamiento	3 (4,2)	1 (2,7)
AAET que condujeron a la muerte	0	0
AAET que condujeron a la discontinuación permanente del tratamiento	1 (1,4)	0
AAEI emergentes con el tratamiento	1 (1,4)	0
<b>AA seleccionados que ocurren en ≥5 % de los pacientes en cualquier grupo</b>		
Eventos cardiovasculares		
Trastornos cardíacos	1 (1,4)	2 (5,4)
Trastornos vasculares	3 (4,2)	0
Infecciones e infestaciones	13 (18,1)	10 (27,0)
Reacciones en el lugar de inyección	7 (9,7)	2 (5,4)
COVID-19	7 (9,7)	3 (8,1)

AA: acontecimientos adversos; AAEI: acontecimientos adversos de especial interés; AAET: acontecimientos adversos emergentes con el tratamiento; AAG: acontecimientos adversos graves. Castro M, et al. Póster L24 presentado en AAAAI, 2024. Washington, DC, EE. UU

# Conclusiones

- En pacientes con asma moderada a grave no controlada, **dupilumab redujo la inflamación de las vías respiratorias y la obstrucción por moco**, junto con una **mejora en los volúmenes y flujo de las vías respiratorias**.
- Dupilumab fue **bien tolerado**, con un perfil de seguridad aceptable que fue **consistente con el perfil de seguridad conocido**.

# Os invitamos a conocer los resultados completos del estudio VESTIGE durante el mes de junio

**Vestige on Tour  
Webinar**  
21 de marzo

(o)



**Vestige on Tour  
Madrid**  
13 de junio



**Vestige on Tour  
Sevilla**  
20 de junio



**Vestige on Tour  
Bilbao**  
12 de junio



**Vestige on Tour  
Barcelona**  
27 de junio



**Congreso SEPAR  
Valencia**  
6-7 de junio



VESTIGE

*On tour*

**Muchas gracias por  
vuestra atención 😊**

**& mucho más por llegar!**