

DUPIXENT[®]
(dupilumab)

Imágenes de pacientes generadas por inteligencia artificial.

sanofi



LA REMISIÓN A DEBATE

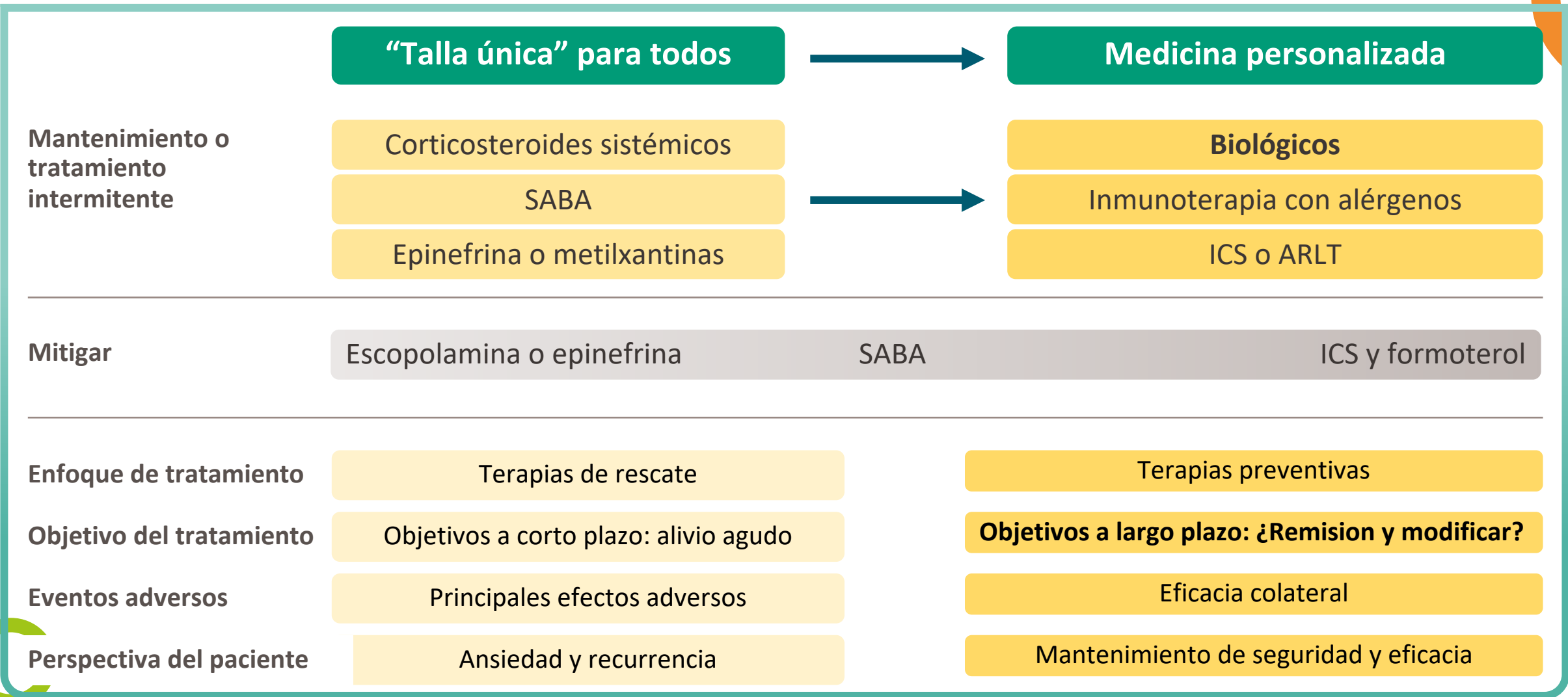
¿Son todos los pacientes candidatos a la remisión?

Dra. Elisabet Vera Solsona
Hospital U. Miguel Servet



**Comencemos por el origen
del concepto...**

¿De dónde venimos?



Comparación de los conceptos de tratamiento del asma en los siglos 20 y 21
ICS: corticoides inhalados; ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos

Hoja de ruta para la remisión del asma

¿Dónde estábamos?

- Remisión espontánea en niños y adultos
- Era Pre-biológicos “café para todos”
- Lecciones de otras enfermedades inflamatorias



¿Hacia dónde vamos?

- La remisión como objetivo en los ensayos clínicos
- Evidencia de la modificación de la enfermedad

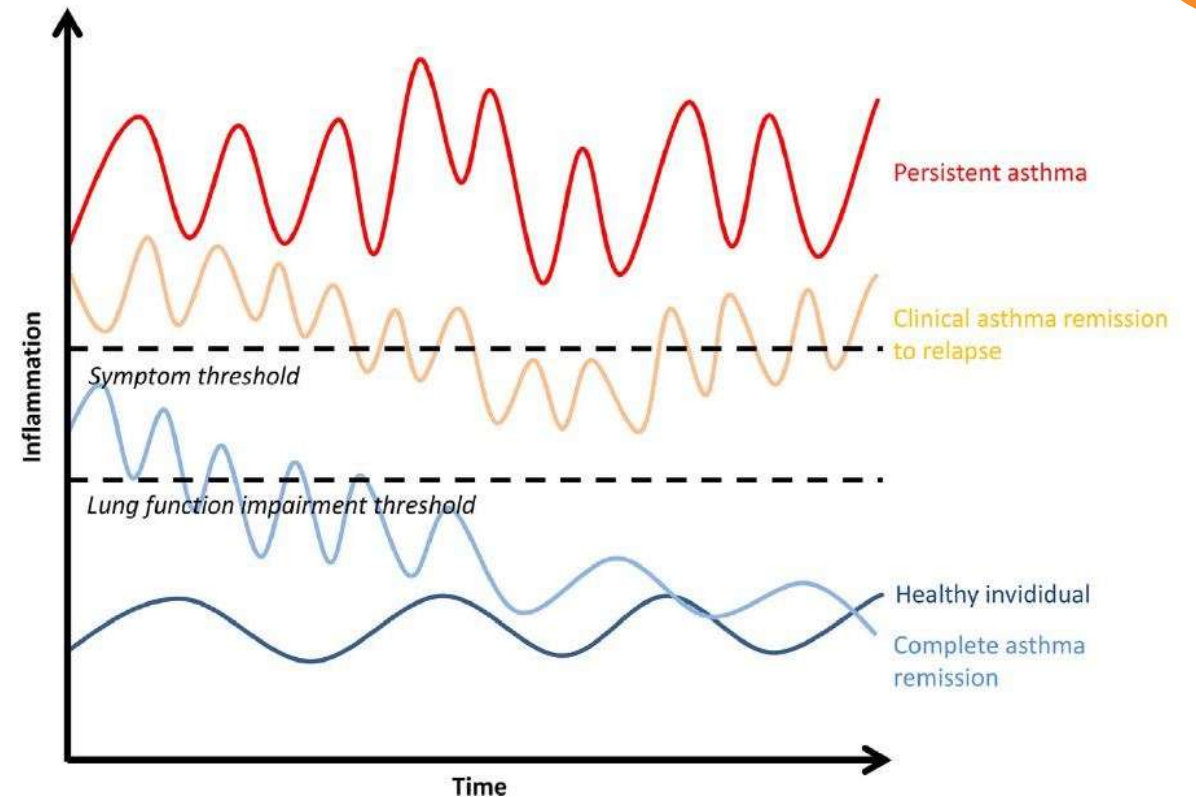
¿Dónde estamos?

- Entender la remisión en el asma
- Una definición oficial y unificada de remisión
- Biológicos para lograr la remisión en el mundo real

Existe la remisión espontánea del asma

- Se ha demostrado que los pacientes con asma entran en remisión espontánea, aunque esto es más frecuente en los niños que en los adultos¹⁻³:
 - Remisión clínica (ausencia de síntomas)
 - Remisión completa (resolución de los procesos subyacentes)
- Partiendo de la base de que es necesario un determinado umbral de inflamación para que se manifiesten los síntomas, los individuos con remisión clínica pueden seguir teniendo una HBR continua (asintomática) o una función pulmonar baja, y esta enfermedad activa subclínica puede reflejar una inflamación o remodelación continua de las vías respiratorias^{1,2}

La definición de "remisión clínica" y "remisión completa" ha evolucionado, pero el principio de los síntomas frente a los procesos subyacentes sigue siendo el mismo



Source: Carpaij OA, et al. *Pharmacol Ther.* 2019;201:8–24.

Un informe de 2020 propone un marco para la remisión del asma



REMISIÓN: Estado o periodo de baja o nula actividad de la enfermedad que puede ser espontáneo o resultado de la terapia.

Remisión clínica con el tratamiento

Durante ≥ 12 meses:

- Ausencia sostenida de síntomas asmáticos significativos según un instrumento validado
- Optimización y estabilización de la función pulmonar
- Acuerdo entre el paciente y el médico sobre la remisión de la enfermedad
- Ningún uso de la terapia SCS para el tratamiento de las exacerbaciones o el control de la enfermedad a largo plazo.

Remisión clínica fuera de tratamiento

Se han mantenido los mismos criterios sin tratamiento del asma durante ≥ 12 meses.

Valor añadido de la remisión clínica

- Refleja mejor el amplio impacto del tratamiento
- Ayuda a demostrar que el asma grave es un problema tratable
- Refleja un objetivo ambicioso, así como un estado que podría asociarse a la modificación de la enfermedad.
- Justifica una intervención más temprana

Dudas...



Aunque los miembros del panel estuvieron de acuerdo en que la resolución de la inflamación del asma debería ser un componente central de la "remisión completa", **no pudieron ponerse de acuerdo sobre los valores objetivo específicos de los biomarcadores inflamatorios**

La frase "estabilización y optimización de la función pulmonar" surgió de la incertidumbre sobre el **grado de mejora de la función pulmonar que puede esperarse en pacientes con enfermedades de larga duración**, así como por la variabilidad de los pacientes

Se necesita más evidencia para determinar **qué método capta mejor el acuerdo entre los pacientes y el personal sanitario** de que se ha alcanzado la remisión

Las directrices S2k de la Sociedad Respiratoria Alemana incluyen la remisión clínica



"El concepto terapéutico general ya no consiste en reaccionar ante los síntomas sino en la prevención sostenible de su aparición"

Criterios para la remisión del asma - Deben cumplirse todos los criterios

Ausencia sostenida (≥ 12 meses) de síntomas de asma.

Ausencia sostenida (≥ 12 meses) de exacerbaciones.

Función pulmonar estable

No necesidad de glucocorticoides sistémicos

Las directrices españolas GEMA 5.3 exploran el concepto de remisión



"El concepto de 'remisión'... debe englobar la ausencia de manifestaciones clínicas, hiperreactividad e inflamación bronquial durante un periodo de tiempo prolongado"

Remisión clínica

La ausencia, durante al menos 12 meses, de síntomas y exacerbaciones sin el uso de esteroides sistémicos.

Optimización y estabilización de la función pulmonar

Actualmente se está elaborando una definición de amplio consenso

La definición de SANI incluye la remisión clínica parcial y completa



Remisión clínica parcial

Definición	Se obtiene cuando ya no hay necesidad de utilizar OCS y se cumplen 2 de los 3 criterios siguientes:
Criterios	<ul style="list-style-type: none">• Ausencia de síntomas de asma• Ausencia de exacerbaciones/ataques de asma• Estabilidad de la función pulmonar
Tiempo	Durante al menos 12 meses
Partituras	Puntuación de 20-25 en el ACT Puntuación ACQ <1,5

Remisión clínica completa

Definición	Se obtiene cuando ya no hay necesidad de utilizar OCS y se cumplen los 3 criterios siguientes:
Criterios	<ul style="list-style-type: none">• Ausencia de síntomas de asma• Ausencia de exacerbaciones/ataques de asma• Estabilidad de la función pulmonar
Tiempo	Durante al menos 12 meses
Partituras	Puntuación de 20-25 en el ACT Puntuación ACQ <1,5

Las definiciones de remisión clínica parcial y completa obtenidas a partir de este análisis Delphi se utilizarán para probar la eficacia de diferentes tratamientos en >2200 pacientes inscritos en el registro SANI.

La definición de SANI incluye la remisión clínica parcial y completa



Remisión clínica

Todos los criterios siguientes deben cumplirse durante un periodo de 12 meses, y pueden aplicarse a quienes reciben terapia biológica para el asma

NINGUNA exacerbación que haya requerido visita médica, atención de urgencia, hospitalización y/o corticosteroides sistémicos para el asma (es decir, orales, inyectables).

NO ha faltado al trabajo ni a clase en un periodo de 12 meses debido a síntomas relacionados con el asma

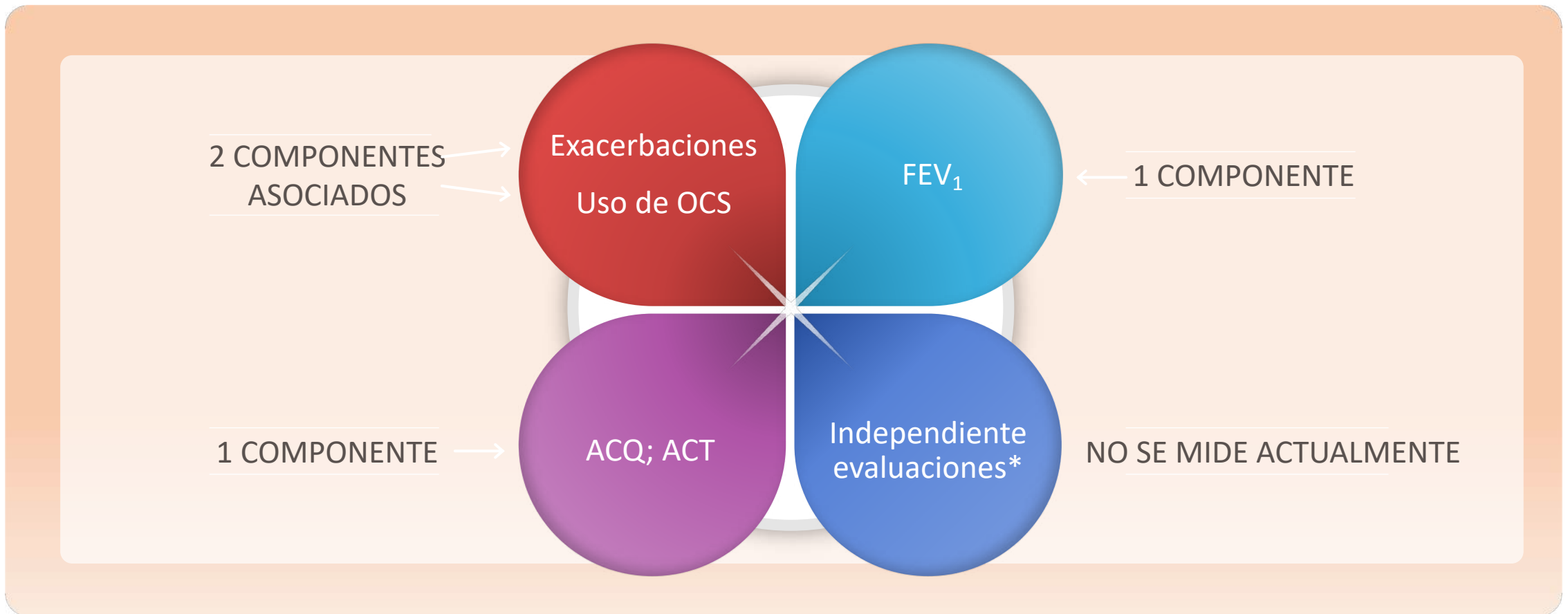
Resultados de la función pulmonar estables y optimizados en todas las ocasiones, cuando se miden durante un periodo de 12 meses, con ≥ 2 mediciones al año.

Uso continuado de terapias de control (ICS, ICS/LABA, antagonista del receptor de leucotrienos) SÓLO a dosis bajas-medias de ICS o inferiores, según la definición de la estrategia GINA más reciente.

Un ACT > 20 , AirQ < 2 , ACQ $< 0,75$ en todas las ocasiones medidas durante el periodo de 12 meses anterior, con ≥ 2 mediciones por año.

Síntomas que requieren un tratamiento único de alivio (SABA, ICS-SABA, ICS-LABA) no más de una vez al mes.

La mayoría de las publicaciones sobre biológicos utilizan una definición de remisión clínica de 4 componentes¹⁻⁵



Aún no se ha establecido la definición de remisión en tratamiento en el asma, y se justifica un mayor consenso entre expertos, directrices adicionales y sociedades.

*Se requiere trabajo adicional para determinar la mejor forma de evaluar el acuerdo entre el HCP y el paciente.

¹ACQ, Cuestionario de Control del Asma; ACT, Prueba de Control del Asma; FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; HCP, profesional sanitario; OCS, corticosteroide oral.

1. Pavord I, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1150162. 2. Brusselle G, et al. Presentado en la Conferencia Internacional de la Sociedad Torácica Americana; 19-24 de mayo de 2023; Washington, DC. Póster 203.

3. Menzies-Gow A, et al. *Adv Ther.* 2022;39(5):2065-2084. 4. Pavord ID, et al. Presentado en la Conferencia Internacional de la Sociedad Torácica Americana; 19-24 de mayo de 2023; Washington, DC. Póster 9747.

5. Castro M, et al. Presentado en el Congreso Internacional de la Sociedad Respiratoria Europea (híbrida); 4-6 de septiembre de 2022; Barcelona, España.



Asthma remission: what is it and how can it be achieved?

Dennis Thomas ¹, Vanessa M. McDonald ^{1,2}, Ian D. Pavord ³ and Peter G. Gibson ^{1,2}

Number 7 in the series “Innovations in asthma and its treatment”
Edited by P. O’Byrne and I. Pavord

¹Priority Research Centre for Healthy Lungs, College of Health, Medicine and Wellbeing, University of Newcastle, Hunter Medical Research Institute, Newcastle, Australia. ²Dept of Respiratory and Sleep Medicine, John Hunter Hospital, Newcastle, Australia. ³Oxford Respiratory NIHR Biomedical Research Centre, Nuffield Dept of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK.

TABLE 1 Types and measures of asthma remission

Type	Criteria	Assessments
Clinical remission	No symptoms	Sustained absence of significant asthma symptoms established using a validated instrument (e.g. ACQ score ≤ 1 or ACT score ≥ 20); the use of relievers is not permitted during the remission period
	No exacerbations	The use of systemic corticosteroids for exacerbation treatment is not permitted during the remission period; hospitalisation or emergency department visit or unscheduled doctor visit for asthma exacerbation management are also not permitted during the remission period
	Optimisation of lung function	Example: post-bronchodilator FEV ₁ $\geq 80\%$ predicted
Complete remission	Clinical remission plus normalisation of underlying pathology	No evidence of current inflammation established using either blood eosinophil count (<300 cells μL^{-1}), sputum eosinophil count ($<3\%$) or F _{ENO} (<40 ppb) [97, 98]; other measures of underlying pathology may include a negative bronchial hyperresponsiveness test (e.g. histamine or methacholine provocation tests) or degree of subepithelial fibrosis (subepithelial thickness)

Both clinical and complete remission can be achieved either on treatment or off treatment. ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; F_{ENO}: exhaled nitric oxide fraction. With acknowledgement of [8].

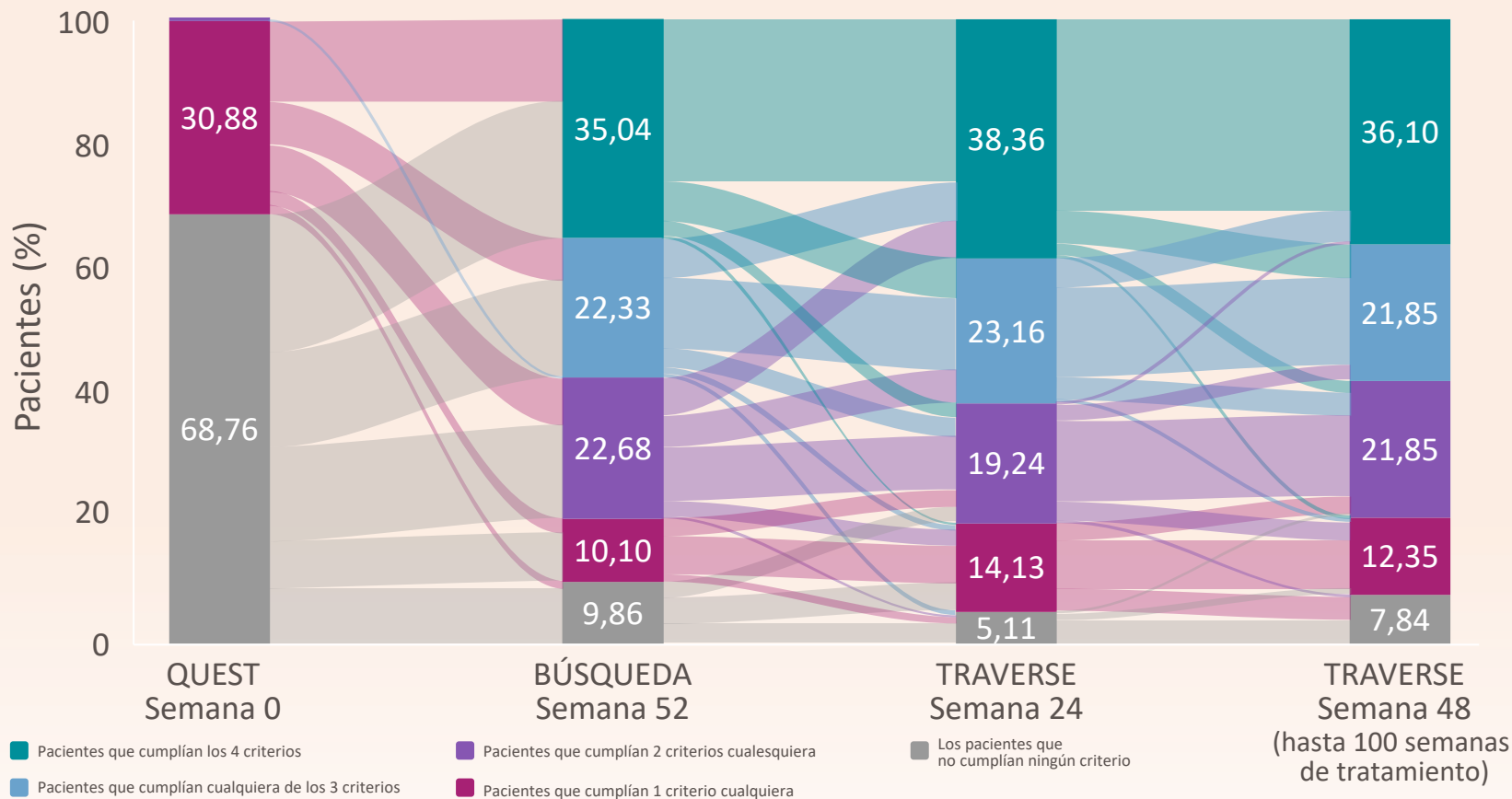


perspective

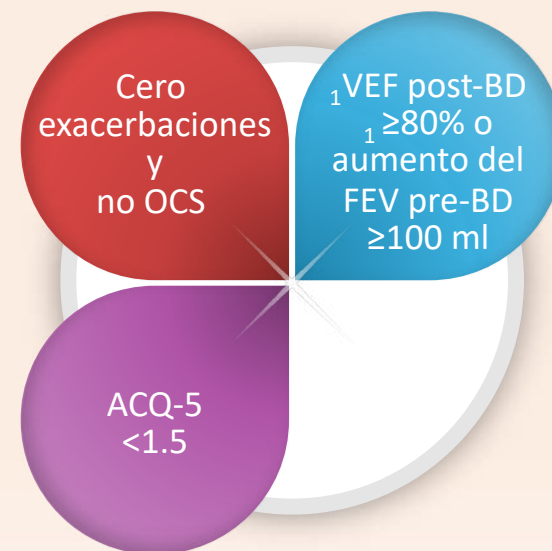
Mantenimiento de la remisión clínica en tratamiento durante dos años con Dupilumab



Búsqueda y travesía (dupilumab)



Criterios de remisión clínica en tratamiento

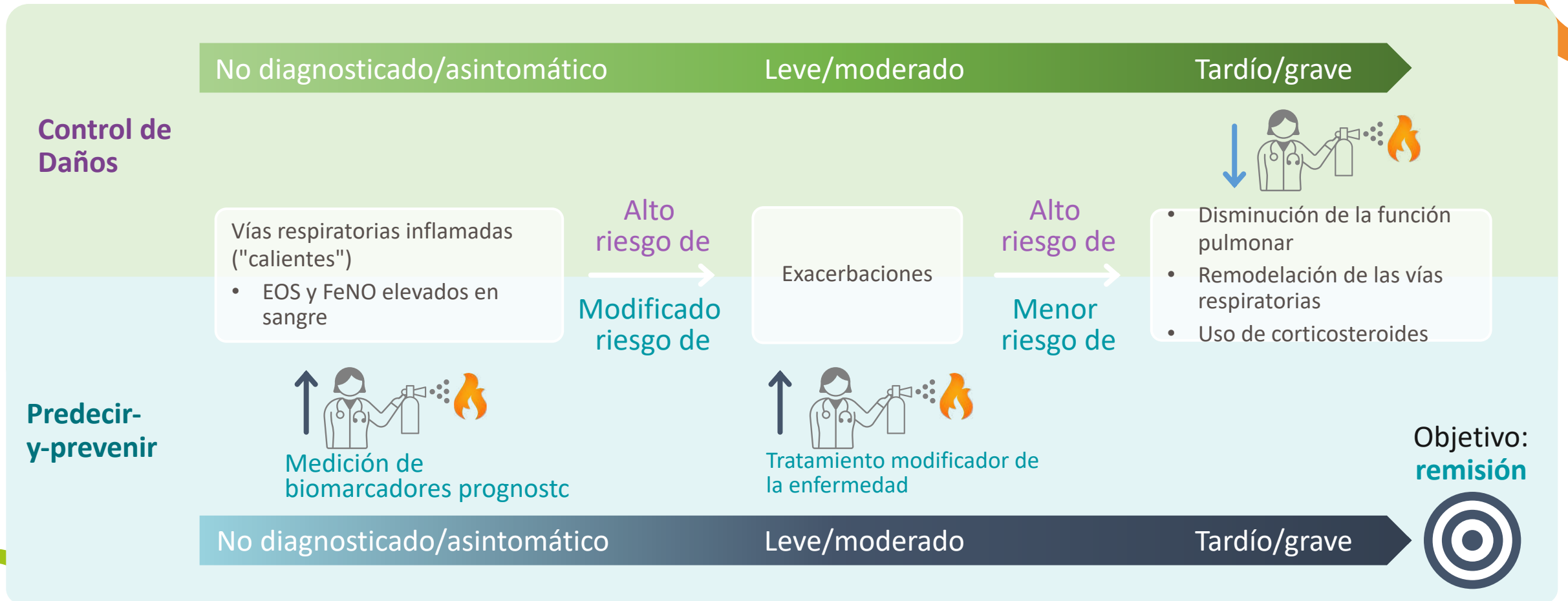


Del 35% de pacientes que alcanzaron la remisión en la semana 52 de QUEST, el 70% mantuvo la remisión en la semana 48 de TRAVERSE.

Aún no se ha establecido la definición de remisión en tratamiento en el asma, y se justifica un mayor consenso entre expertos, directrices adicionales y sociedades.

¹¹*La remisión clínica se definió como pacientes sin exacerbaciones y sin uso de CSO, ACQ-5 $< 1,5$ y FEV1 post-BD predicho en porcentaje $\geq 80\%$ o mejora respecto a PSBL en FEV1 pre-BD ≥ 100 mL.
¹ACQ-5, Cuestionario de Control del Asma de 5 ítems; FEV1, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; OCS, corticosteroides orales; post-BD, posbroncodilatador; PSBL, línea de base del estudio de padres.
 Pavord ID, et al. Póster presentado en la Conferencia Internacional de la Sociedad Torácica Americana; 19-24 de mayo de 2023; Washington, DC.

Necesidad de un cambio en la lucha contra el asma



Aún no se ha establecido la definición de remisión en tratamiento en el asma, y se justifica un mayor consenso entre expertos, directrices adicionales y sociedades.
EOS, eosinófilos; FeNO, óxido nítrico exhalado fraccionado.
Couillard S, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(3):704-712.

- El desarrollo de las terapias biológicas ha supuesto un éxito en el control de los pacientes diagnosticados de asma grave.
- Su mecanismo de acción fundamental sobre la cascada inflamatoria modificará la evolución natural de la enfermedad, de ahí la aparición del concepto de **REMISIÓN**.
- Existe un solapamiento entre **CONTROL-REMISIÓN**. Nuevos términos (remisión clínica, inflamatoria, completa)...
- **CONSENSO REMAS (SEPAR)**



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. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

DUPIXENT® ESTÁ FINANCIADO EN ESPAÑA POR EL SNS PARA LAS SIGUIENTES INDICACIONES:

- » DA moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes
- » DA grave en niños (de 6 a 11 años)
- » Asma grave no controlada en mayores de 12 años

DUPIXENT® no está financiado en España para las siguientes indicaciones:

- » Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- » Asma en niños de 6 a 11 años

DUPIXENT® está en trámite de obtención de precio y financiación para las siguientes indicaciones:

- » Prurigo nodular
- » Esofagitis eosinofílica
- » Extensión de la DA en niños de 6 meses a 5 años

CONSULTA LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO



DUPIXENT®
200 mg jeringa



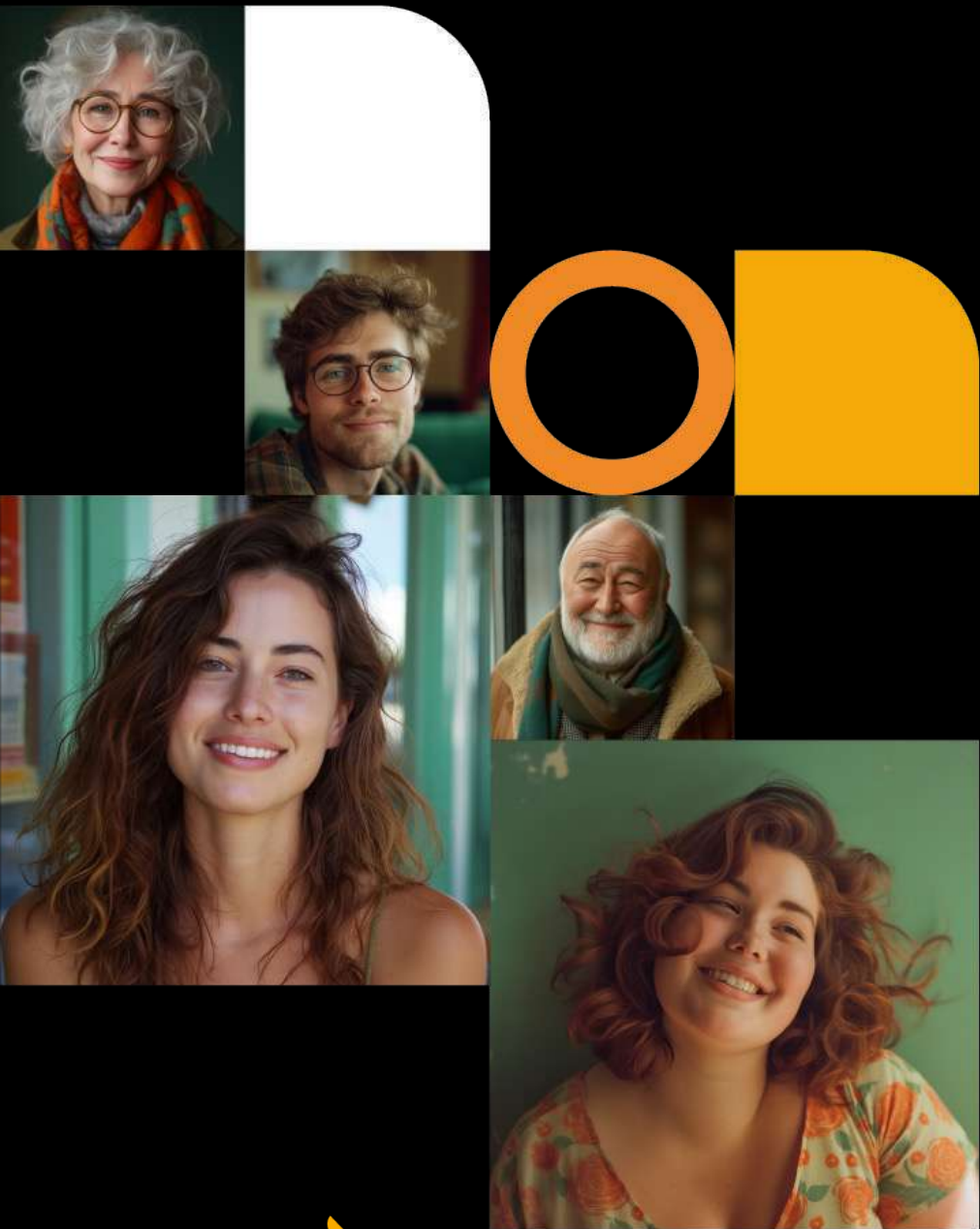
DUPIXENT®
200 mg pluma



DUPIXENT®
300 mg jeringa



DUPIXENT®
300 mg pluma



DUPIXENT[®]
(dupilumab)

sanofi