

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en asma grave no controlada

IPT, 04/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de febrero de 2022[†]

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que intervienen diversas células y mediadores celulares, que se asocia a una hiper-respuesta de los bronquios produciendo episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o de madrugada. Estos episodios se asocian con una obstrucción variable al flujo aéreo pulmonar que a menudo es reversible de forma espontánea con el tratamiento [1]. Se estima que en España afecta aproximadamente al 4,9% de los adultos (aunque se han descrito prevalencias de hasta el 14,6% en algunas zonas geográficas) [2] y aproximadamente del 8% al 10% de los niños [3,4].

El objetivo del tratamiento del asma es alcanzar y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad. El tratamiento farmacológico es escalonado y debe ajustarse según el nivel de control, siendo necesaria una evaluación periódica del paciente para determinar si se cumplen los objetivos terapéuticos.

Los glucocorticoides inhalados (GCI) constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves, se emplean dosis elevadas de GCI junto con un agonista β_2 de larga duración (LABA), pudiendo asociarse tiotropio y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos (LTRA) y/o administrar corticoides orales (CSO) [1,5]. No obstante, el uso prolongado de CSO suele asociarse con efectos adversos, en ocasiones graves.

Se denomina asma grave no controlada (AGNC) a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, o bien CSO durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control se objetiva mediante cualquiera de las siguientes características [6]:

- Inadecuado control de los síntomas: test de control del asma (ACT) <20 o cuestionario de control del asma (ACQ) $>1,5$.
- Exacerbaciones graves frecuentes: ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de CSO de ≥ 3 días cada uno en el año anterior.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año anterior.
- Limitación crónica al flujo aéreo: volumen espiratorio en el primer segundo (FEV₁) $<80\%$ post-broncodilatador.

En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con AGNC es aproximadamente del 3,9% del total de la población asmática [7].

En aproximadamente la mitad de los casos de asma grave, el proceso inflamatorio principal es la inflamación tipo 2, caracterizada por la liberación de las interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5) y 13 (IL-13), y se suele asociar a los fenotipos eosinofílico y alérgico [1]. La

inflamación de tipo 2 se define como eosinofilia ≥ 150 células/ μ l y/o FeNO ≥ 20 partes por billón (ppb), entre otros criterios [1]. Niveles elevados de estos marcadores de inflamación tipo II se correlacionan con un mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas [1].

El asma eosinofílica representa aproximadamente el 25% de los pacientes con AGNC, y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticoides [6]. La eosinofilia en sangre es un reflejo de la eosinofilia en vía aérea, lo que, a su vez, es un marcador de inflamación Th2, aunque esta relación no está tan clara en pacientes graves y, especialmente en los que reciben corticoides orales [8]. También suelen encontrarse niveles elevados de la fracción de óxido nítrico en aire espirado (FeNO), aumento de mastocitos en las vías respiratorias y de peristina sérica [6]. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio.

Actualmente están autorizados tres anticuerpos monoclonales (MABs) que bloquean la interleucina 5 (IL-5) como tratamiento adicional en pacientes adultos con AGNC eosinofílica: mepolizumab (Nucala®) [9], benralizumab (Fasenra®) [10], ambos de administración por vía subcutánea y reslizumab (Cinqaero®) [11] de administración en perfusión intravenosa. Omalizumab (Xolair®) [12], que se une específicamente a IgE, está autorizado como tratamiento adicional en asma persistente grave alérgica mediada de forma convincente por IgE.

DUPILUMAB (DUPIXENT®)

Dupilumab ha sido autorizado como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con GCI en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento [13,14]. Esta nueva indicación se une a la ya autorizada en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico [13].

En la indicación de asma, la dosis habitual incluye una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones subcutáneas de 200 mg) seguida de una dosis subcutánea (SC) de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas (C2S). En el caso de los pacientes más graves, tales como aquellos con asma grave con inflamación tipo 2 que necesita tratamiento con corticoides orales, o que presentan de manera concomitante dermatitis atópica de moderada a grave, la posología recomendada es de una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones SC de 300 mg) seguida de dosis de 300 mg por vía SC C2S [13].

Farmacología

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la señalización de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13), implicadas en la inflamación tipo 2, la cual está presente tanto en la dermatitis atópica como en el asma. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R α / γ c), así como la señalización de IL-4 e IL13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α) [13,14].

La biodisponibilidad de dupilumab tras su administración por vía SC es del 61-64%, y el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero ($t_{m\acute{a}x}$) es de 3-7 días. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg C2S.

Eficacia

El programa de desarrollo de dupilumab para el asma incluía tres estudios aleatorizados principales, doble ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos y multicéntricos (DRI12544, QUEST y

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de noviembre de 2019.

VENTURE) con una duración del tratamiento de 24 a 52 semanas y en los que se incluyeron un total de 2.888 pacientes de edad ≥ 12 años) (14-17).

Los pacientes se incluyeron sin requerir un nivel basal mínimo de eosinófilos en sangre u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., FeNO o IgE). Los análisis preespecificados de subgrupos incluían eosinófilos en sangre ≥ 150 (solo en el estudio QUEST) y ≥ 300 células/ μL (en los estudios DRI12544 y QUEST), FeNO ≥ 25 y ≥ 50 ppb (en ambos estudios). DRI12544 [14,15] fue un estudio fase 2b de búsqueda de dosis de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (a partir de 18 años). Se evaluaron cuatro posologías de dupilumab, incluyendo 200 mg C2S y 300 mg C2S, en comparación con placebo en pacientes adultos con asma no controlada (ACQ $\geq 1,5$) de moderada a grave que estaban recibiendo un GCI en dosis media a alta y un LABA, y que hubiesen presentado al menos una exacerbación grave durante el año anterior [14], definida como un empeoramiento que requiere un ciclo de GCI, o tratamiento con corticoides sistémicos en urgencias o durante la hospitalización. La variable primaria fue el cambio desde el momento basal hasta la semana 12 en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) [1]. Como variable secundaria, también se determinó la tasa anualizada de exacerbaciones graves durante el período de tratamiento en un análisis de 24 semanas controlado con placebo. Los resultados se evaluaron en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y en los subgrupos preespecificados por niveles basales de eosinófilos en sangre (\geq y $<$ 300 eosinófilos/ μL). Un 77% de la población estudiada presentaba comorbilidad atópica.

QUEST [14,16] fue un estudio en fase III de confirmación de dosis de 52 semanas que incluyó 1.902 pacientes (a partir de 12 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en 107 pacientes adolescentes y 1.795 pacientes adultos con asma persistente. Los pacientes debían estar recibiendo un GCI en dosis media o alta y un segundo medicamento de control [un LABA, un anticolinérgico de larga duración (LAMA) un LTRA o una metilxantina]. Se permitió participar en este ensayo a pacientes que necesitaban un tercer medicamento de control. Los pacientes debían presentar un FEV1 pre-broncodilatador $\leq 80\%$ del nivel predicho en adultos y $\leq 90\%$ del nivel predicho en adolescentes. Debían tener un control inadecuado de los síntomas, objetivado por una puntuación en la escala ACQ-5 $\geq 1,5$ en la visita de inclusión, y el paciente debía haber presentado al menos una exacerbación asmática en el último año. Los pacientes fueron aleatorizados a los grupos de tratamiento con dupilumab 200 mg (N = 631) C2S, dupilumab 300 mg (N = 633) C2S, o un placebo equivalente para 200 mg (N = 317) o 300 mg (N = 321) C2S, después de haber recibido una dosis de carga inicial de 400 mg, 600 mg o placebo, respectivamente. La aleatorización se estratificó según la edad (<18 años o ≥ 18 años), el recuento de eosinófilos en sangre periférica (<300 o ≥ 300 / μL sangre), la dosis de corticoides inhalados (medias o altas) y el país. Las dos variables primarias fueron la tasa anualizada de exacerbaciones graves durante las 52 semanas del período controlado con placebo y el cambio en el FEV1 pre-broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 12 en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2). Entre las variables secundarias, se incluyeron estas mismas determinaciones en los subgrupos basados en los niveles basales de eosinófilos en sangre y FeNO, así como otras medidas de la función pulmonar, uso de medicación y calidad de vida. Un 82,3% de la población estudiada presentaba comorbilidad atópica.

Las variables co-primarias también se analizaron en subgrupos prespecificados basados en los niveles basales de eosinófilos en sangre y en el valor de la FeNO.

VENTURE [14,17] fue un estudio en fase III de reducción de dosis de CSO de 24 semanas de duración en el que se incluyeron 210

pacientes (a partir de 12 años) con asma sin restricciones en los niveles basales de biomarcadores de tipo 2 que habían necesitado CSO diariamente durante los últimos seis meses. Se permitió participar en este ensayo a pacientes que necesitaban un tercer medicamento de control. Después de optimizar la dosis de CSO durante el período de cribado, de hasta 10 semanas de duración, los pacientes recibieron 300 mg de dupilumab (n = 103) o placebo (n = 107) C2S durante 24 semanas, después de haber recibido una dosis inicial de 600 mg o de placebo, respectivamente. Los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento de base para el asma durante el estudio y la dosis de CSO optimizada durante el cribado se mantuvo durante la fase de inducción (semanas 0 a 4); sin embargo, la dosis de CSO se redujo progresivamente cada 4 semanas durante la fase de reducción (semanas 4-20), siempre y cuando se mantuviera el asma bajo control. Finalmente, en la fase de mantenimiento (semanas 20-24) se mantuvo la dosis de CSO alcanzada durante la fase de reducción, o bien la completa retirada del tratamiento. La variable primaria fue el porcentaje de reducción en la dosis de CSO a las 24 semanas respecto a la dosis optimizada en la población global. Se realizaron análisis preespecificados en subgrupos basados en los niveles basales de eosinófilos en sangre y en el valor de la FeNO. La aleatorización se estratificó según la dosis optimizada de CSO (≤ 10 mg/día o > 10 mg/día) y el país. El 72% tenía historia de comorbilidad atópica.

Resultados

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en los estudios se detallan en la tabla 1. La población en los ensayos de asma con dupilumab incluyó pacientes con GCI a dosis media/alta, definida como una dosis de fluticasona ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ o equivalente.

Exacerbaciones graves

En la población global, los sujetos en DRI12544 y QUEST que recibieron dupilumab 200 mg C2S y los sujetos en los tres estudios (DRI12544, QUEST y VENTURE) que recibieron 300 mg C2S presentaron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo [14-17]. Mostraron una mayor reducción de las exacerbaciones graves los pacientes con mayor número de eosinófilos y FeNO al inicio del estudio.

En el estudio principal QUEST, mostró beneficio a favor de dupilumab en las dos variables principales (tabla 2). La tasa anualizada ajustada de exacerbaciones graves por paciente en la población ITT durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los grupos de dosis de dupilumab comparados con sus grupos respectivos de placebo, sin diferencias en el efecto de las dosis de 200 mg y 300 mg.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes.

Parámetro	DRI12544 [14,15] (n = 776)	QUEST [14,16] (n = 1,902)	VENTURE [14,17] (n=210)
Edad (años), media (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Mujeres	63,1	62,9	60,5
Duración del asma (años), media (DE)	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca han fumado (%)	77,4	80,7	80,5
Exacerbaciones en el año anterior, media (DE)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso de GCI en dosis alta (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ pre dosis (l) basal (L), media (DE)	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
FEV ₁ predicho en el momento basal, (%) (DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Puntuación ACQ-5, media (DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuación AQLQ, media (DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Historia de atopía (% de pacientes)	72,9	77,7	72,4
FeNO (ppb), media (DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
FeNO ppb (% pacientes)			
≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
IgE total (UI/ml), media (DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento basal de eosinófilos (células/μl), media (DE)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
Eosinófilos (porcentaje de pacientes)			
≥ 150 células/μl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 células/μl	41,9	43,7	42,4

ACQ-5 = Cuestionario de Control del Asma de 5 ítems; AQLQ = Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma; DE = desviación estándar; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalada; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI = glucocorticoide inhalado.

Los análisis de subgrupos preespecificados, incluían a los pacientes con eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l (criterio de asma eosinofílica) y ≥ 300 células/ μ l, dado que los estudios no requerían un nivel mínimo de recuento de eosinófilos, así como FeNO ≥ 25 y ≥ 50 ppb. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μ l en los estudios DRI12544 y QUEST (Tabla 3). Los pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μ l representaron el 71% al 78% de la población incluida. La reducción relativa del riesgo de exacerbaciones fue similar con ambas dosis de dupilumab en comparación con placebo.

Tabla 2. Resultados de las variables principales del estudio QUEST en la población global: Tasa anualizada ajustada de exacerbaciones graves en 52 semanas y aumento de FEV₁ sobre basal en 12 semanas - medias ajustadas por mínimos cuadrados.

	Dupilumab 200 mg C2S	Placebo	diferencia	p
Tasa anualizada de exacerbaciones graves	0,456	0,871	-0,416	<0,0001
Pacientes con exacerbación grave	29,2%	42,3%	13,1%	
Aumento FEV ₁ (L) sobre basal	0,32	0,18	0,14	<0,0001
	Dupilumab 300 mg C2S	Placebo	diferencia	p
Tasa anualizada de exacerbaciones severas	0,524	0,979	-0,446	<0,0001
Pacientes con exacerbación severa	31,9%	43,3%	11,4%	
Aumento FEV ₁ (L) sobre basal	0,34	0,21	0,13	<0,0001

Tabla 3: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre > 150 células/ μ l)

Tratamiento	Eosinófilos (EOS) basales en sangre > 150 células/ μ l			
	Exacerbaciones por Año			% Reducción
N	Tasa (IC del 95 %)	Proporción de la Tasa (IC del 95 %)		
Todas las exacerbaciones graves				
Estudio DRI12544				
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)		
Estudio QUEST				
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)		
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)		

^a valor-p = 0,0003, ^b valor-p = 0,0001, ^e valor-p < 0,0001

Los resultados mostraron diferencias clínica y estadísticamente significativas en aquellos pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μ l en los 3 estudios (Tabla 4), mientras que la reducción en exacerbaciones no fue relevante en los pacientes con < 300 eosinófilos/ μ l en el estudio

principal QUEST (Tabla 5). Los pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl representaron el 43,7% de la población incluida.

Por el contrario, las reducciones sí fueron significativas en el subgrupo con niveles basales de eosinófilos <300 / μl en sangre en comparación con placebo en los estudios DRI12544 y VENTURE (Tabla 5).

Aproximadamente el 29% de los pacientes en el estudio principal QUEST presentaron eosinófilos < 150 células/ μl [14]. Los resultados en exacerbaciones no mostraron diferencias significativas relevantes en estos pacientes [14], con una tasa de exacerbaciones similarmente baja en los diversos grupos de tratamiento del estudio QUEST (0,47 y 0,74 para las dosis de 200 mg c2s y 300 mg c2s de dupilumab, y 0,51 y 0,64 en los respectivos grupos placebo). Resultados similares (no significativos) se obtuvieron en los demás estudios (DRI12544 y VENTURE) [14].

En análisis pre-especificados del estudio QUEST por niveles basales de FeNO (<25 ppb; 25-50 ppb y ≥ 50 ppb) se encontraron las mismas tendencias en la razón de tasas anuales de exacerbaciones: mayor efecto de dupilumab versus placebo en pacientes con FeNO ≥ 50 ppb (razón de tasas: 0,31 para ambas dosis), menor efecto en pacientes con FeNO 25-50 ppb (razón de tasas: 0,39 para dupilumab 200 mg C2S y 0,44 para dupilumab 300 mg C2S), y ausencia de efecto significativo en pacientes con FeNO <25 ppb (razón de tasas: 0,75 para dupilumab 200 mg C2S y 0,79 para dupilumab 300 mg C2S) [14]. No obstante, la reducción absoluta con dupilumab frente a placebo fue similar con los puntos de corte de FeNO ≥ 25 ppb y FeNO ≥ 50 ppb, con diferencias de 0,6 y 0,7 exacerbaciones graves menos por paciente/año, respectivamente [14].

Tabla 4. Tasa de exacerbaciones en pacientes con eosinófilos basales en sangre ≥ 300 / μl [14]

	N	Eosinófilos (EOS) basales en sangre ≥ 300 células/ μl		
		Tasa anualizada de exacerbaciones por paciente (IC del 95 %)	Razón de tasas Dupilumab vs. placebo (IC del 95 %)	Reducción absoluta Dupilumab vs. placebo (IC del 95 %)
Estudio DRI12544				
Dupilumab 200 mg C2S*	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	-0,74 (-1,40; -0,09)
Dupilumab 300 mg C2S*	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	-0,84 (-1,48; -0,20)
Placebo	68	1,04 (0,57; 1,90)	-	-
Estudio EFC13579 QUEST				
Dupilumab 200 mg C2S*	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 (0,24; 0,48)	-0,71 (-0,99; -0,44)
Placebo	148	1,08 (0,85; 1,38)	-	-
Dupilumab 300 mg C2S*	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 (0,23; 0,45)	-0,83 (-1,14; -0,53)
Placebo	142	1,24 (0,97; 1,57)	-	-
Estudio EFC13691 VENTURE				
Dupilumab 300 mg C2S*	48	0,50 (0,26;0,98)	0,29 (0,14;0,60)	-1,24 (-1,94;-0,53)
Placebo	41	1,74 (1,20;2,53)	-	-

*C2S = cada dos semanas.

c = valor-p 0,0116; d = valor-p 0,0024

También se realizó un análisis post-hoc combinado de ambos factores (recuento de eosinófilos y FeNO); el 40% de los pacientes presentó los dos factores elevados, el 20% no presentó elevado ninguno de los dos, y el resto (40%) presentó uno de ellos elevado (Figura 1) [14]. La magnitud del beneficio fue mayor en pacientes que presentaban los dos factores elevados (≥ 150 eosinófilos/ μL y ≥ 25 ppb de FeNO), con reducciones de 0,78-0,79 exacerbaciones graves/año, que en pacientes con solo uno de los factores, que presentaron reducciones en torno a 0,14-0,40 exacerbaciones/año, según los grupos y pautas utilizadas. Los pacientes sin elevación en ninguno de los dos factores no mostraron beneficio alguno. Los pacientes con los dos factores elevados habían presentado tasas anuales de exacerbaciones graves en el grupo placebo de 1,16-1,20, mientras que en el resto de los grupos, el resultado del grupo no tratado se mantuvo entre 0,35 y 0,86 exacerbaciones/año [14].

Función Pulmonar

En el estudio principal QUEST se observó un aumento en el FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 para la población ITT en el grupo 200 mg C2S (media: 320 ml) y en el grupo 300 mg C2S grupo (media: 340 ml) en comparación con los grupos placebo coincidentes (180 ml y 210 ml, respectivamente). La diferencia media en el cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 12 en el FEV1 prebroncodilatador en los grupos de dosis de dupilumab frente a placebo fue estadísticamente significativa para los grupos de tratamiento 200 mg q2w (140 ml, $p < 0,0001$) y 300 mg q2w (130 ml, $p < 0,0001$). Resultados similares en tendencia, aunque de mayor magnitud a favor de dupilumab, se obtuvieron en el estudio fase II DRI12544 [14]. En el estudio VENTURE, la mejora en el FEV1 pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 24 fue mayor en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media absoluta en FEV1 entre dupilumab y placebo: 220 ml; IC95%: 90 ml a 340 ml) [14]. Hubo mejoras mayores en el FEV1 en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o el FeNO [14]. En pacientes con eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$, la diferencia en comparación con placebo osciló entre los 210-240 ml, mientras que en los pacientes con eosinófilos $<300/\mu\text{L}$, la diferencia fue de tan solo de 4 a 8 ml [14]. La mayor diferencia en FEV1 entre dupilumab y placebo se encontró en pacientes con FeNO ≥ 50 ppb (entre 300 y 390 ml de diferencia en FEV1 entre dupilumab y su placebo correspondiente), mientras que en FeNO 25-50 la diferencia fue de 120-190 ml y en pacientes con FeNO < 25 fue de tan solo 30 a 50 ml.

Tabla 5. Tasa de exacerbaciones en pacientes con eosinófilos basales en sangre < 300 /µl [14]

	Eosinófilos (EOS) basales en sangre < 300 células/µl			
	N	Tasa anualizada de exacerbaciones por paciente (IC del 95 %)	Razón de tasas Dupilumab vs. placebo (IC del 95 %)	Reducción absoluta Dupilumab vs. placebo (IC del 95 %)
Estudio DRI12544				
Dupilumab 200 mg C2S*	85	0,25 (0,12;0,52)	0,32 (0,14; 0,75)	-0,53 (-0,92; -0,13)
Dupilumab 300 mg C2S*	93	0,31 (0,17;0,58)	0,40 (0,19; 0,84)	-0,47 (-0,86; -0,07)
Placebo	90	0,78 (0,49;1,23)	-	-
Estudio EFC13579 QUEST				
Dupilumab 200 mg C2S*	366	0,51 (0,42;0,63)	0,76 (0,55;1,05)	-0,16 (-0,37;0,04)
Placebo	169	0,68 (0,52;0,88)	-	-
Dupilumab 300 mg C2S*	356	0,61 (0,50;0,74)	0,83 (0,61;1,14)	-0,12 (-0,43;0,10)
Placebo	178	0,73(0,56;0,95)	-	-
Estudio EFC13691 VENTURE				
Dupilumab 300 mg C2S*	55	0,78(0,50;1,23)	0,55 (0,32;0,94)	-0,66 (-1,23;-0,08)
Placebo	66	1,44 (1,05;1,98)	-	-

*C2S = cada dos semanas.

Reducción en el uso de corticosteroides orales

El estudio VENTURE fue el único de los tres en el que se evaluó el efecto de dupilumab en la reducción del uso de CSO de mantenimiento. La dosis media de CSO en el momento basal era el equivalente a 11,75 mg de prednisona/día en el grupo de placebo y de 10,75 mg en el grupo de dupilumab. En pacientes con eosinófilos $\geq 150/\mu\text{l}$, el porcentaje de reducción de dosis de CSO con respecto al valor basal fue del 75,91% en el grupo de dupilumab y 46,51% en el grupo placebo (Tabla 6). Los porcentajes de reducción de dosis de CSO con respecto al valor basal en pacientes con eosinófilos $> 300/\mu\text{l}$ fueron del 79,54% y 42,93% en los grupos de dupilumab y placebo, respectivamente (Tabla 6). En ambos casos las diferencias entre dupilumab y placebo fueron estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes con eosinófilos $\geq 300/\mu\text{l}$ en los que se pudo retirar por completo el corticosteroide fue del 60% en el grupo de dupilumab y del 32% en el grupo placebo [14].

Figura 1. Resumen de la tasa anualizada de exacerbaciones graves por grupo de tratamiento y reducción relativa del riesgo en comparación con placebo por subgrupos definidos por recuento basal de eosinófilos (<150 y $\geq 150 \mu\text{L}$) y FeNO (<25 and ≥ 25 ppb).

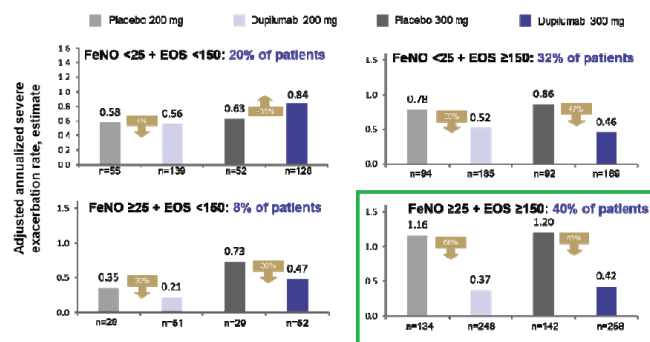


Tabla 6. Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de CSO, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/µl y FeNO > 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/µl		EOS basales en sangre ≥ 300 células/µl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg C2S N = 81	Placebo N = 69	Dupilumab 300 mg C2S N = 48	Placebo N = 41	Dupilumab 300 mg C2S N = 57	Placebo N = 57
Variable primaria (semana 24)						
Porcentaje de reducción en CEO desde el momento basal						
Media global de porcentaje de reducción desde el momento basal (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferencia (% [IC del 95 %]) (Dupilumab vs. placebo)	29,30 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Reducción media % en la dosis diaria de CEO desde el momento basal	100	50	100	50	100	50
Porcentaje de reducción desde el momento basal						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
No hay reducción o aumento de la dosis de CEO, o abandono del estudio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Variable secundaria (semana 24)^a						
Proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de la dosis de CEO a < 5 mg/día	77	44	84	40	79	34
Tasa de probabilidades (IC del 95 %)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^aModelo calculado por regresión logística

^bvalor-p < 0,0001

^cvalor-p = 0,0001

^dvalor-p = 0,0002

Calidad de vida

La tasa de respuesta a las variables secundarias preespecificadas ACQ-5 y AQLQ(S) se analizaron a las 24 semanas (DRI12544 y VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST). Los respondedores se definieron como aquellos pacientes que alcanzaron una mejora de $\geq 0,5$ puntos en comparación con el valor basal [rango de escala de 0-6 para ACQ-5 y de 1-7 para AQLQ(S)] [14]. Las tasas de respondedores a las 52 semanas en el estudio principal fueron mayores en los grupos de dupilumab (aproximadamente 70-76% para el ACQ-5 y 62-71% para el AQLQ) comparadas con las observadas en los correspondientes grupos placebo (aproximadamente 65% para el ACQ-5 y 53-58% para el AQLQ), siendo las diferencias más relevantes en los subgrupo de pacientes con eosinófilos $\geq 300/\mu\text{l}$ y FeNO ≥ 25 ppb [14].

Eficacia en subgrupos de edad

De los 1.977 pacientes con asma expuestos a dupilumab, un total de 240 pacientes tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más [14]. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

En el estudio principal QUEST se incluyeron un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave, los cuales recibieron tratamiento con dupilumab 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) C2S, o un placebo equivalente de 200 mg (N = 34) o 300 mg (N = 34) C2S. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma y la función pulmonar en adolescentes fue similar a la observada en adultos.

Seguridad

El perfil de seguridad se ha evaluado en 2.888 pacientes con asma incluidos en estudios controlados de fase II y III, con una duración de 24 a 52 semanas [13]. De éstos, 531 pacientes han estado expuestos durante al menos 2 años en la extensión abierta a largo plazo (LTS12551) procedentes de los estudios DRI12544 y QUEST.

Los eventos adversos más comunes en estudios controlados fueron similares en todos los brazos de tratamiento, incluido el placebo. De los efectos adversos emergentes con el tratamiento, se asociaron estadísticamente con dupilumab los siguientes: eritema (14,6% con dupilumab vs. 5,9% con placebo), edema (4,8% vs. 1,0%), prurito (4,7% vs. 1,1%) e inflamación (1,7% vs. 0,1%) aparecidos en el lugar de inyección, eosinofilia (2,5% vs. 0,3%) y dolor orofaríngeo (3,1% vs. 1,6%). En los estudios en dermatitis atópica también se han notificado de manera frecuente casos de conjuntivitis alérgica, blefaritis y herpes oral. No obstante, en los estudios en asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo.

El acontecimiento adverso grave más frecuente fue el empeoramiento del asma, cuya incidencia fue similar en los pacientes tratados con dupilumab y placebo, aunque los que recibieron la dosis más alta de dupilumab son los que presentaron la frecuencia más baja. Las reacciones de hipersensibilidad sistémica son el único riesgo identificado importante incluido en el plan de gestión de riesgos de dupilumab. Hasta el momento se han notificado casos con una frecuencia muy rara (<1/10.000).

En los estudios con dupilumab, un 6% de los pacientes del grupo de tratamiento con dosis de 300 mg C2S y un 5% de los de los grupos de placebo desarrollaron anticuerpos frente al dupilumab. En la mayoría de los casos el título de anticuerpos fue bajo. Únicamente entre el 2% y el 4% de los sujetos tratados con dupilumab se detectaron anticuerpos neutralizantes, y no se asociaron a pérdida de eficacia.

En los estudios controlados en asma se notificaron 8 muertes, de las cuales 5 correspondían al grupo de tratamiento con dupilumab y 3 ocurrieron en los grupos con placebo. En ningún caso se demostró una relación causal con el tratamiento de estudio. En el estudio de extensión abierta LTS12551 se notificaron 3 muertes, dos de las cuales se relacionaron con la medicación del estudio por los investigadores: un caso de cáncer de pulmón metastásico y un caso de adenocarcinoma gástrico. El desarrollo de tumores está incluido como riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos. Se están recogiendo datos adicionales a largo plazo en el estudio en marcha R-668-AD-1225, el cual se ha prolongado de 3 a 5 años para investigar más en detalle este asunto.

Finalmente, alrededor del 4% de los pacientes tratados con dupilumab presentaron un aumento inicial en el recuento de eosinófilos en comparación con los tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta aproximarse a los basales a lo largo del periodo de los ensayos. Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/ μl) en < 2 % de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5 % en los pacientes tratados con placebo [13].

DISCUSIÓN

La evaluación de eficacia de dupilumab se basa en 3 estudios: dos de 24 y 52 semanas de duración (DRI12544 y QUEST) [14-16] cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto en la reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones, y el estudio VENTURE [14,17], de 24 semanas, que fue diseñado para evaluar el efecto del dupilumab en la reducción de CSO.

La población incluida en los dos estudios principales se corresponde mayoritariamente con pacientes con AGNC, aunque los estudios DRI12544 y QUEST también incluyeron a pacientes con asma moderada [14]. En las poblaciones globales de los estudios, dupilumab mostró una reducción estadísticamente significativa de la tasa anual de exacerbaciones en comparación con placebo. No obstante, debido a la escasa relevancia clínica del efecto en los pacientes menos graves (aquellos subgrupos con asma moderada y también en asma grave sin eosinófilos elevados con niveles basales <150 μl en sangre y FeNO < 25 ppb), la indicación ha sido limitada a pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos sanguíneos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con GCI en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento [13,14].

La evidencia disponible sugiere que un recuento alto de eosinófilos y de FeNO se asocia con una mayor frecuencia de exacerbaciones graves y un peor control de la enfermedad [1]. Los resultados de ensayos clínicos con dupilumab muestran una mayor respuesta al tratamiento, en términos de reducción absoluta en exacerbaciones, en los subgrupos con niveles basales de eosinófilos en sangre $\geq 300/\mu\text{l}$ y/o FeNO ≥ 50 ppb (análisis pre-especificados), y también en aquellos pacientes con elevación combinada de eosinófilos $\geq 150/\mu\text{l}$ y a la vez FeNO ≥ 25 ppb (análisis post-hoc), dado que en los tres casos, la frecuencia de exacerbaciones con placebo fue superior a 1 exacerbación grave/paciente/año [14]. Estos tres subgrupos se solapan y comprenden aproximadamente el 72% de los pacientes en los estudios principales [14]. En pacientes con FeNO ≥ 25 ppb pero eosinófilos < 150/ μl (8% de los pacientes), el beneficio no es clínicamente significativo porque la tasa anual de exacerbaciones graves es de aproximadamente 0,5 por paciente/año con placebo. En pacientes con eosinófilos <150/ μl y FeNO <25 ppb (20% de los pacientes) el beneficio tampoco es relevante por la misma razón anterior. En general, no se aprecia diferencia del beneficio clínico con la administración de la dosis superior de dupilumab (300 mg vs. 200 mg C2S), ni siquiera en los subgrupos con mayor frecuencia de exacerbaciones, por lo que la dosis de 200 mg es de elección.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el uso de dupilumab en pacientes con asma fueron reacciones locales en el lugar de la inyección (eritema, edema y prurito). Con menor frecuencia aparecieron eosinofilia y dolor orofaríngeo, y muy raramente reacciones de hipersensibilidad. Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con asma son aún limitados. La IL-4 e IL-13 pueden mediar efectos pro-tumorigénicos directamente, promoviendo la proliferación del tumor, o indirectamente al activar células inmunomoduladoras, por lo que el efecto esperable al inhibir dichas IL sería el de inhibir el crecimiento tumoral [18]. No obstante, debido a la notificación de varios casos de tumores en pacientes que recibieron dupilumab en ensayos clínicos, se ha incluido el desarrollo de tumores como riesgo potencial importante en el Plan de Gestión de Riesgos, y se están recogiendo datos adicionales a largo plazo en el estudio en marcha R-668-AD-1225, el cual se ha prolongado de 3 a 5 años [14].

Dupilumab está indicado en asma tipo II, cuya definición es compatible con el fenotipo eosinofílico y con el alérgico. En los estudios principales con dupilumab, los pacientes con eosinófilos

<150 / μ l en sangre no tuvieron un beneficio significativo, por lo que en la práctica va a haber un solapamiento con otros biológicos indicados para pacientes con fenotipo eosinofílico. No existen comparaciones directas disponibles entre dupilumab (anti-IL4 e IL13) y los tres MABs anti-IL5 autorizados (benralizumab, mepolizumab y reslizumab) en AGNC de fenotipo eosinofílico, por lo que no se tiene constancia de diferencias en eficacia y seguridad en dichos pacientes. Asimismo, en la práctica existen pacientes con AGNC que cumplen con criterios de inflamación tipo II con fenotipo de asma atópica mediada por IgE [19]. En caso de que el paciente tenga AGNC con eosinófilos elevados y a la vez IgE elevada, cualquiera de los anti-IL5 autorizados o el dupilumab podría representar una opción alternativa a omalizumab, no existiendo datos suficientes para la recomendación de unos u otros. Tampoco existen datos de eficacia y seguridad de la combinación/adición de dupilumab en pacientes ya en tratamiento con omalizumab o inhibidores de la IL-5.

CONCLUSIÓN

Dupilumab ha demostrado eficacia como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con GCI en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento. Durante los estudios, se observaron reducciones significativas en exacerbaciones graves del asma, uso de corticosteroides orales y mejora en la calidad de vida. Los pacientes que han mostrado el mayor beneficio han sido aquellos con asma grave no controlada y niveles basales de eosinófilos en sangre $\geq 300/\mu$ l y/o FeNO ≥ 50 ppb, los cuales tienen mayor riesgo de exacerbaciones. El beneficio es también relevante en los pacientes que presentan a la vez eosinófilos $\geq 150/\mu$ L y FeNO ≥ 25 ppb (reducción de 0,7-0,8 exacerbaciones severas/año).

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron las reacciones adversas más frecuentes. Con menor frecuencia puede aparecer eosinofilia, edema y dolor orofaríngeo. Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con asma grave son limitados. Debido a la notificación de varios casos de tumores, se ha incluido el desarrollo de tumores como riesgo potencial importante en el Plan de Gestión de Riesgos, y se está investigando en un estudio a largo plazo.

Según lo anteriormente expresado, dupilumab sería una alternativa de tratamiento en pacientes que presenten criterios de asma grave no controlada con al menos una exacerbación grave durante el último año a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI a dosis elevadas junto con un LABA, o bien CSO durante al menos seis meses del mismo periodo, y con evidencia de inflamación de tipo 2 con eosinófilos $\geq 300/\mu$ L y/o FeNO ≥ 50 ppb, o elevación combinada de eosinófilos $\geq 150/\mu$ L y FeNO ≥ 25 ppb.

En pacientes con asma grave no controlada de acuerdo a los criterios anteriores, con inflamación tipo 2 pero únicamente el FeNO elevado ≥ 50 ppb sin elevación de eosinófilos, el dupilumab sería de elección frente a fármacos anti-IL5. En pacientes con fenotipo eosinofílico, no existen comparaciones directas disponibles entre dupilumab y los tres MAB anti-IL5 autorizados (benralizumab, mepolizumab y reslizumab), y se carece de evidencia que permita establecer diferencias relevantes entre ellos en eficacia y seguridad. Tampoco existen datos de eficacia y seguridad de la combinación/adición de dupilumab en pacientes ya en tratamiento con inhibidores de la IL-5. Si el paciente presenta únicamente el FeNO elevado ≥ 50 ppb sin elevación de eosinófilos y a la vez fenotipo de asma atópica mediada por IgE, tanto el omalizumab como el dupilumab podrían representar una opción terapéutica. Finalmente, si el paciente presenta a la vez fenotipo eosinofílico con eosinófilos ≥ 300 μ L, el FeNO elevado ≥ 50 ppb y la IgE elevada, podría considerarse cualquiera de los fármacos anteriormente mencionados, no existiendo datos suficientes para la recomendación de unos frente a otros.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **DUPIXENT**[®] (dupilumab) en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento, **restringiendo la financiación** al tratamiento de pacientes con niveles de eosinófilos (EoS) ≥ 300 o fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) ≥ 50 , o pacientes con EoS ≥ 150 y < 300 pero con más de 2 exacerbaciones graves en el último año o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, o pacientes con uso crónico de corticoides orales.*

*La elección entre **DUPIXENT**[®] y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). A pocket guide for health professionals (2019 update). Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf> [Acceso 24 Junio 2019].
2. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996;106:761-7.
3. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc). 1999;112:171-5.
4. García Merino A, Praena Crespo M. El impacto del asma en la infancia y la adolescencia. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2013. Madrid: Exlibris Ediciones; 2013. p. 257-65.
5. GEMA 4.4. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso 24 Junio 2019].
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.
7. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21:466-71.
8. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, Domingo C, García-Rivero JL, et al. Documento de consenso en asma grave en adultos. Monogr Arch Bronconeumol. 2018;:00158.
9. Ficha técnica autorizada de Nucala[®] (mepolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html [Acceso 24 Junio 2019].



10. Ficha técnica autorizada de Fasentra[®] (benralizumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html [Acceso 24 Junio 2019].
11. Ficha técnica autorizada de Cinqaero[®] (reslizumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FT_1161125001.html [Acceso 24 Junio 2019].
12. Ficha técnica autorizada de Xolair[®] (omalizumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html [Acceso 24 Junio 2019].
13. Ficha técnica autorizada de Dupixent[®] (dupilumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html [Acceso 24 Octubre 2019].
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation for Dupixent (dupilumab, I.N.N.). Documento: EMA/188111/2019, de 28 de Febrero de 2019. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso 24 Octubre 2019]
15. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.
16. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496.
17. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
18. Suzuki A, Leland P, Joshi BH, Puri RK. Targeting of IL-4 and IL-13 receptors for cancer therapy. *Cytokine*. 2015;75:79-88
19. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:37-42.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMED.