

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-320/V1/27112024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (CEI), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), o en combinación con un LABA y un LAMA si el CEI no es adecuado

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2024

Índice

Introducción 2

Dupilumab (Dupixent®) 4

 Farmacología 5

 Eficacia 5

 Estudio BOREAS 5

 Estudio NOTUS 10

 Análisis de datos agrupados en los estudios BOREAS y NOTUS – población ITT 12

 Seguridad 12

 Estudio BOREAS..... 12

 Estudio NOTUS..... 14

Discusión 14

Conclusión 17

Grupo de expertos 18

Anexo..... 19

Referencias..... 26



Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología respiratoria caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo, que generalmente es progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o gases. Esta enfermedad incluye condiciones como la bronquitis crónica y el enfisema, y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (1,2,3).

La EPOC es el resultado de la interacción entre los genes y el entorno a lo largo de la vida del individuo. Estas interacciones pueden dañar los pulmones y alterar sus procesos normales de desarrollo y envejecimiento (4).

Las principales causas ambientales de EPOC son el tabaquismo y la inhalación de partículas tóxicas y gases de la contaminación del aire, tanto en interiores como en exteriores. Otros factores, como el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado de los pulmones, también pueden contribuir (5,6).

El factor de riesgo genético más relevante, aunque raro, para la EPOC son las mutaciones en el gen SERPINA1, que provocan deficiencia de alfa-1 antitripsina. Otras variantes genéticas también se han asociado con una función pulmonar reducida y un mayor riesgo de EPOC, aunque su efecto individual es pequeño (7,8).

La presencia de obstrucción del flujo de aire no completamente reversible ($FEV_1/FVC < 0,7$ post-broncodilatador) medida por espirometría confirma el diagnóstico de EPOC. Sin embargo, algunos individuos pueden presentar lesiones pulmonares estructurales (por ejemplo, enfisema) y/o anomalías fisiológicas (incluyendo FEV_1 bajo, atrapamiento de aire, hiperinsuflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida de FEV_1) sin obstrucción del flujo de aire ($FEV_1/FVC \geq 0,7$ post-broncodilatador). A estos sujetos se les etiqueta como 'Pre-EPOC' (9).

Los síntomas principales de la EPOC incluyen disnea (dificultad para respirar), tos crónica y producción de esputo. La fisiopatología se caracteriza por una inflamación crónica que causa un estrechamiento y destrucción de las vías respiratorias y alvéolos. La evolución de la enfermedad es progresiva y puede variar desde síntomas leves hasta una insuficiencia respiratoria grave. La gravedad de la EPOC se clasifica en cuatro estadios según el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) (10):

- Leve (GOLD 1): $FEV_1 \geq 80\%$ del valor predicho.
- Moderado (GOLD 2): $FEV_1 50-79\%$ del valor predicho.
- Grave (GOLD 3): $FEV_1 30-49\%$ del valor predicho.
- Muy grave (GOLD 4): $FEV_1 < 30\%$ del valor predicho o $FEV_1 < 50\%$ del valor predicho con insuficiencia respiratoria crónica.

Teniendo en cuenta la sintomatología y las exacerbaciones del paciente, se determinan tres grupos (ABE) que guían las diferentes estrategias terapéuticas. La guía GOLD propone separar la valoración de la limitación del flujo aéreo de la clasificación ABE, debido a la débil correlación entre el FEV_1 , los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente, con el objetivo de simplificar la clasificación (10):

- A: Ninguna o una exacerbación/año que no requiera hospitalización y pocos síntomas [0-1 en la escala de disnea modificada del "Medical Research Council" (MRC) o puntuación < 10 en el cuestionario "COPD Assessment Test" (CAT)].
- B: Ninguna o una exacerbación/año que no requiera hospitalización y más síntomas ($MRC \geq 2$ o $CAT > 10$).
- E: pacientes con ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 que motiva ingreso hospitalario.

El síndrome de agudización/exacerbación de la EPOC se define como un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios

respecto de la situación basal del individuo. Desde el punto de vista fisiopatológico, el síndrome de agudización/exacerbación es un evento complejo y heterogéneo que comprende un conjunto de alteraciones diversas, que bien de forma aislada o más frecuentemente combinada se expresan clínicamente de manera similar en el paciente con EPOC (11).

De acuerdo con el informe anual del sistema nacional de salud 2022, publicado por el Ministerio de Sanidad, la prevalencia de EPOC en la población se sitúa en el 2,2%, siendo superior al 10% en los hombres de 70 años o más. La prevalencia ajustada por edad es de 21,4 casos por cada 1.000 habitantes, más del doble en hombres que en mujeres (31,2 vs. 13,8), y es un 1,6% mayor que la de 2019 y un 8,2% mayor que la de 2016 (12).

La tasa ajustada por edad de hospitalizaciones por EPOC en 2021 es de 11,5 por 10.000 habitantes, 3,4 veces mayor en hombres que en mujeres (19,5 vs. 5,7), 42,5% menos que en 2019. Las hospitalizaciones por EPOC presentan una tendencia ligeramente ascendente entre 2016 y 2019, observándose una disminución importante en 2020 y 2021, con valores aproximadamente un 38,7% menores que los de 2016, descenso que debe interpretarse en el contexto de la pandemia por COVID-19, que posiblemente pasara a ser el diagnóstico principal y la EPOC uno de los diagnósticos secundarios, más que un descenso real en la tasa ajustada de hospitalización por esta causa. La tasa de hospitalizaciones por EPOC en España es la octava más alta entre los países de la Unión Europea (12).

En 2022 se han registrado 22,0 casos de EPOC por cada 1.000 habitantes, cifra un 1,3% más baja que la de 2021 y un 13,0% más elevada que la de 2016 (29,6% más para las mujeres, y 5,4% en los hombres). La prevalencia de EPOC aumenta con la edad, afectando a más del 10% de los hombres de 70 y más años, en los que la prevalencia es tres veces mayor que en las mujeres. La prevalencia ajustada por edad es de 20,9 casos por cada 1.000 habitantes, más del doble en hombres que en mujeres (30,1 vs. 13,9), un 2,2% menor que la de 2021 y un 5,9% mayor que la de 2016. Un 2% de la población padece EPOC, cifra que supera el 10% en hombres de 70 y más años. La mortalidad por EPOC presenta una tendencia descendente desde 2012, alcanzándose en 2021 el valor más bajo de la serie (20,8), con un ligero repunte en 2022 del 8,3%. La evolución es similar en ambos sexos, si bien el descenso desde 2012 ha sido mayor en hombres (44,8%) que en mujeres (26,5%). En 2021 la mortalidad por EPOC en España se sitúa por debajo de la media de la Unión Europea, siendo un 37,4% menor. (12).

Después del diagnóstico, es esencial implementar varias medidas generales para los pacientes con EPOC, como la deshabituación tabáquica, mantener una nutrición adecuada, realizar actividad física regular adaptada a la edad y condiciones del paciente, y evaluar y tratar las comorbilidades. La determinación de la alfa-1 antitripsina debe realizarse en todos los pacientes. A continuación, se debe evaluar el nivel de riesgo del paciente, que se refiere a la probabilidad de agudizaciones/exacerbaciones, progresión de la enfermedad, complicaciones futuras o mayor mortalidad. La guía española GesEPOC (versión 2021) propone dos niveles de riesgo: bajo y alto, sin implicar derivación entre niveles asistenciales (13,14).

Los factores para evaluar el riesgo incluyen el grado de obstrucción medido por el FEV1 post-broncodilatador, el nivel de disnea según la escala modificada de la MRC y el historial de exacerbaciones en el último año. Estos componentes tienen poder predictivo sobre la mortalidad. La inclusión del FEV1 añade valor predictivo significativo a la clasificación de riesgo, estudios recientes han demostrado su adecuación a la realidad asistencial y su utilidad en la selección del tratamiento farmacológico. A mayor nivel de riesgo, mayor necesidad de intervenciones terapéuticas (14).

En pacientes de bajo riesgo, no se recomiendan tratamientos orales o antiinflamatorios. El tratamiento farmacológico se basará en la prescripción de broncodilatadores de larga duración (BDLD). En casos poco frecuentes de obstrucción leve con síntomas escasos o intermitentes, se puede utilizar broncodilatadores de corta duración (BDGD) a demanda.

Los BDGD incluyen anticolinérgicos (SAMA) como el bromuro de ipratropio y beta-2 agonistas de acción corta (SABA) como salbutamol o terbutalina. Los BDLD pueden ser beta-2 adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos (LAMA). Los

principales LABA disponibles en España son salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol; y los LAMA son tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio (14).

Los BDL D deben ser el primer escalón en el tratamiento de pacientes con síntomas persistentes que requieren tratamiento regular, ya que ofrecen un mejor control de los síntomas, mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Además, los BDL D, tanto LABA como LAMA, han demostrado reducir el número de exacerbaciones (15,16,17).

En los pacientes de alto riesgo, la guía GesEPOC 2021 identifica tres fenotipos para el tratamiento farmacológico: 1) no agudizador, 2) agudizador eosinofílico y 3) agudizador no eosinofílico.

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar, como máximo, una agudización/exacerbación en el año previo sin necesidad de atención hospitalaria. El tratamiento inicial para un paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo no agudizador es la doble broncodilatación con combinaciones existentes de BDL D (LABA/LAMA).

Se define como fenotipo agudizador a los pacientes con EPOC que han tenido dos o más exacerbaciones ambulatorias o una o más exacerbaciones graves que requirieron hospitalización en el año previo. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de la exacerbación previa o seis semanas desde el inicio de los síntomas para diferenciar un nuevo evento de una recaída o fracaso terapéutico.

Es crucial distinguir entre fenotipo eosinofílico y no eosinofílico debido a sus diferentes respuestas a los tratamientos. Se considera agudizador eosinofílico a aquellos con más de 300 eosinófilos/mm³ en fase estable. La concentración de eosinófilos puede variar, por lo que es recomendable realizar varias determinaciones durante el mismo periodo de evaluación. Estudios en España indican que entre el 15-25% de los pacientes con EPOC tienen más de 300 eosinófilos/mm³ en fase estable. (14,18,19). Estos pacientes muestran una mayor respuesta clínica a los corticosteroides inhalados (CEI), por lo que se recomienda su uso combinado con un LABA como primera opción para reducir el riesgo de agudizaciones (20,21,22). La eficacia de los CEI varía según la concentración de eosinófilos en sangre y puede ser útil incluso con concentraciones inferiores a 300 células/mm³, aunque su efectividad disminuye con la reducción de la eosinofilia periférica (20).

El siguiente escalón terapéutico para los pacientes agudizadores eosinofílicos es la triple terapia CEI/LABA/LAMA. Estudios recientes han demostrado que la triple terapia fija mejora la función pulmonar, los síntomas respiratorios y reduce el riesgo de agudizaciones más eficazmente que la combinación LABA/CEI. Además, la triple terapia es más eficaz que la combinación LABA/LAMA, especialmente en pacientes con mayores concentraciones de eosinófilos en sangre (23,24,25,26).

En el caso de pacientes con fenotipo agudizador no eosinofílicos, la eficacia de los CEI es menor. En general, la combinación LABA/CEI ofrece mejores resultados cuando los eosinófilos están cerca de 300/mm³, la frecuencia de exacerbaciones es alta y las exacerbaciones previas respondieron bien a corticosteroides sistémicos. Por otro lado, LABA/LAMA es más eficaz que LABA/CEI cuando los eosinófilos son bajos, las exacerbaciones son menos frecuentes o requieren antibióticos, y además, proporciona un mayor efecto broncodilatador y menor riesgo de neumonía (27,28).

Dupilumab (Dupixent®) (29,30)

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (CEI), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), o en combinación con un LABA y un LAMA si el CEI no es adecuado.

Además, cuenta con otras indicaciones para el tratamiento de la dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN), prurigo nodular (PN) y esofagitis eosinofílica (EEO), que no son objeto de este informe.

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada o pluma precargada de un solo uso, que contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml). La dosis recomendada como tratamiento de mantenimiento adicional para la EPOC es de 300 mg cada dos semanas. Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. No se ha estudiado la dosificación más allá de las 52 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 52 semanas de tratamiento para la EPOC.

Farmacología (29)

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. 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 IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente en enfermedades como la dermatitis atópica, el asma, la RSCcPN, el PN, la EEO y la EPOC. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2.

Eficacia (29,30)

El programa de desarrollo clínico de dupilumab para el tratamiento de la EPOC no controlada incluyó dos ensayos clínicos de fase III: BOREAS y NOTUS. Estos estudios, de 52 semanas de duración, fueron aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, con grupos paralelos y controlados con placebo. En total, participaron 1874 pacientes adultos con EPOC, con el objetivo de evaluar la eficacia de dupilumab como terapia de mantenimiento adicional.

Estudio BOREAS (31,32)

Se aleatorizó 939 en una relación 1:1 para recibir dupilumab 300 mg por vía subcutánea (SC) o placebo cada 2 semanas (C2S) durante 52 semanas. La aleatorización se estratificó por país y por el uso de altas dosis de CEI (sí o no)

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Adultos entre 40 y 80 años de edad.
- Fumadores actuales o exfumadores con un historial de tabaquismo de ≥ 10 paquetes-año. Se estableció un límite máximo de 30% de fumadores actuales.
- EPOC moderada a grave (ratio FEV1/capacidad vital forzada [FVC] post-broncodilatador $< 0,70$ y FEV1 post-broncodilatador % predicho $> 30\%$ y $\leq 70\%$).
- Escala de disnea del MRC grado ≥ 2 .
- Historia reportada por el paciente de signos y síntomas de bronquitis crónica (tos productiva crónica) durante 3 meses en el año previo al cribado, en ausencia de otras causas conocidas de tos crónica.
- Historia documentada de alto riesgo de exacerbación definida como historia de ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 grave en el año anterior a la inclusión. Al menos una exacerbación debería haber ocurrido mientras el paciente estaba tomando triple terapia CEI+LABA+LAMA (o LABA+LAMA si CEI está contraindicado). Las exacerbaciones moderadas fueron registradas por el investigador y definidas como exacerbaciones agudas de EPOC (AECOPD, por sus siglas en inglés) que requirieron corticosteroides sistémicos (intramuscular, intravenoso u oral) y/o antibióticos. Una de las dos exacerbaciones moderadas requeridas debía requerir el uso de corticosteroides sistémicos. Las exacerbaciones graves fueron registradas por el investigador y definidas como AECOPD que requerían hospitalización u observación > 24 horas en un servicio de emergencias/centro de urgencias.

- Terapia triple de base (CEI+LABA+LAMA) durante 3 meses antes de la aleatorización con una dosis estable de medicación durante ≥ 1 mes antes de la visita 1; se permitió la terapia doble (LABA+LAMA) si CEI estaba contraindicado.
- Evidencia de inflamación tipo 2: Pacientes con eosinófilos en sangre ≥ 300 células/microlitro en la visita 1 (no todos los pacientes del ensayo mantienen cifras superiores a 300)

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Diagnóstico de EPOC de menos de 12 meses antes de la aleatorización.
- Diagnóstico actual de asma o historial de asma según las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) de 2018 u otras directrices aceptadas.
- Enfermedad pulmonar significativa distinta de la EPOC (por ejemplo, fibrosis pulmonar, sarcoidosis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, bronquiectasia, síndrome de Churg-Strauss, etc.) u otra enfermedad pulmonar o sistémica diagnosticada asociada con un recuento elevado de eosinófilos periféricos.
- Evidencia de insuficiencia cardíaca derecha.
- Tratamiento con oxígeno de más de 12 horas por día.
- Hipercapnia que requiere ventilación con niveles.
- Exacerbación aguda de la EPOC según lo definido en los criterios de inclusión dentro de las 4 semanas previas al cribado o durante el período de cribado.
- Infección del tracto respiratorio dentro de las 4 semanas previas al cribado o durante el período de cribado.
- Historia de, o plan de neumonectomía o cirugía de reducción de volumen pulmonar.
- Pacientes que estaban participando en la fase aguda de un programa de rehabilitación pulmonar, es decir, que comenzaron la rehabilitación < 4 semanas antes del cribado (Nota: los pacientes en la fase de mantenimiento de un programa de rehabilitación podrían ser incluidos).
- Diagnóstico de deficiencia de alfa-1 antitripsina.

Se permitió a los participantes usar medicamentos de rescate, incluidos albuterol/salbutamol, levalbuterol/levosalbutamol, ipratropio, combinaciones de ipratropio/SABA o terbutalina según fuera necesario durante el estudio.

La variable principal de eficacia fue la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Las AECOPD se definieron de la siguiente manera, en el caso de las moderadas son exacerbaciones que requirieron corticosteroides sistémicos (como intramusculares, intravenosos u orales) y/o antibióticos. Las exacerbaciones graves se definieron como aquellas que requirieron hospitalización, o una observación de más de 24 horas en un departamento de emergencia/centro de atención urgente o que resultaron en la muerte. Para que tanto las exacerbaciones moderadas como las graves se contaran como eventos separados, debían estar separados por al menos 14 días. La tasa anualizada de eventos fue el número total de exacerbaciones que ocurrieron durante el período de tratamiento dividido por el número total de años-participante tratados. Los eventos fueron adjudicados por una tercera parte independiente.

Las variables secundarias clave fueron: el cambio desde el valor inicial en el FEV1 prebroncodilatador en la semana 12, el cambio desde el valor inicial en la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de Saint (St.) George (SGRQ, por

sus siglas en inglés) en la semana 52, el porcentaje de participantes con una mejora en SGRQ \geq 4 puntos en la semana 52 y el cambio desde el valor inicial en el FEV1 pre broncodilatador en las semanas 52; todas ellas comparadas respecto al placebo.

Otras variables secundarias incluían: el cambio desde el valor inicial en el FEV1 antes y después del uso del uso de broncodilatador en las semanas 2, 4, 8, 24, 36, y 44; cambio en el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada, la tasa anualizada de exacerbaciones graves de EPOC en comparación con el placebo durante el período de tratamiento de 52 semanas; el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave de EPOC en comparación con el placebo durante el período de tratamiento de 52 semanas; y la tasa anualizada de eventos de exacerbación moderada o grave de EPOC y el cambio desde el inicio en FEV1 en la semana 12 y la semana 52 en la población de intención de tratar (ITT) con FeNO basal \geq 20 ppb.

Se estableció un procedimiento para controlar la tasa global de error de tipo I en las pruebas de las variables principales y secundarias seleccionados. En el análisis final, las comparaciones con placebo se probaron basándose en un orden jerárquico con alfa=0,049. No se realiza un análisis formal de las variables restantes si la variable anterior no ha sido estadísticamente significativa

La escala SGRQ es una herramienta específica utilizada para medir la salud relacionada con la calidad de vida en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC. Este cuestionario evalúa el impacto de la enfermedad en el bienestar y la actividad diaria de los pacientes. El SGRQ consta de 50 ítems divididos en tres componentes principales:

- Síntomas: Evalúa la frecuencia y la gravedad de los síntomas respiratorios como tos, sibilancias y disnea. Esta sección tiene preguntas sobre la duración y la intensidad de los síntomas en un periodo de tiempo reciente.
- Actividad: Mide el grado de limitación en las actividades diarias debido a la disnea. Incluye preguntas sobre las actividades físicas que los pacientes pueden realizar y cómo su capacidad para realizar estas actividades se ve afectada por la enfermedad.
- Impacto: Evalúa el impacto de la enfermedad en aspectos sociales y psicológicos, como la ansiedad, la depresión y las restricciones en la vida social y laboral del paciente. Esta sección también recoge información sobre la percepción del paciente sobre su salud general y su calidad de vida.

Cada ítem del SGRQ tiene una puntuación asignada, y las respuestas se ponderan para obtener una puntuación total. Las puntuaciones para cada una de las tres secciones se suman para proporcionar una puntuación total que varía de 0 a 100, donde una puntuación más alta indica un peor estado de salud y mayor impacto de la enfermedad en la calidad de vida.

Respecto a las características demográficas y de la enfermedad de la población del estudio, la edad media (DE) fue 65,1 (8,1) años, el 66% era hombres, el 84,1% de raza blanca, el 14,4% asiáticos, el 70,0% eran exfumadores, el 30% eran fumadores en el momento del inicio del estudio. El IMC (DE) era 27,6 Kg/m² (5,6). En cuanto a la medicación de base, el 97,6% estaba en triple terapia, el 27,4% utilizaba altas dosis de glucocorticoides inhalado. Respecto a los biomarcadores de inflamación tipo 2: la media (DE) del recuento de eosinófilos era 401 (298) por μ l, la mediana (rango intercuartílico RIC) 340 (240–460) por μ l, FeNO post-broncodilatador (ppb) 24,33 (22,40), 56,2% con FeNO $<$ 20 ppb. La mediana de exacerbaciones de moderadas en el año previo fue de 2, en el caso de las graves fue 0. En cuanto a la función pulmonar, la media FEV1 pre-broncodilatador 1,30 (0,46) litros, para la FEV1 post-broncodilatador el valor del porcentaje predicho fue 50,6 (13,1), la relación FEV1/FVC post-broncodilatador fue 0,5 (0,1), la puntuación del cuestionario SGRQ fue 48,42 (17,42). La mediana desde el primer diagnóstico de EPOC fue 7,67 años; La mediana de la edad en el diagnóstico fue 57 años.

Los diez medicamentos previos más utilizados fueron salbutamol (73,7% de los participantes), bromuro de tiotropio monohidrato (40,6%), propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (25,6%), budesonida/fumarato de formoterol (24,9%), ácido acetilsalicílico (17,1%), budesonida (12,6%), furoato de fluticasona/bromuro de umeclidinio/trifenatato de vilanterol (11,6%), prednisona (10,3%), bromuro de tiotropio (10,0%) y atorvastatina (8,4%).

Todos los participantes recibían terapia de control de EPOC de fondo al inicio del estudio y continuaron con estos medicamentos durante todo el estudio. Ambos grupos de intervención estaban bien equilibrados con respecto al uso de medicamentos de control. La terapia adicional incluyó inhibidores de PDE-4 en un 1,2%, metilxantinas en un 3,0%, oxigenoterapia suplementaria por menos de 12 horas al día en un 2,3% y terapia crónica con azitromicina en un 0,7% de la población total.

En la población aleatorizada, 426 (91,0%) participantes del grupo de dupilumab y 417 (88,5%) del grupo de placebo completaron el período de intervención del estudio de 52 semanas. El porcentaje de participantes que interrumpieron permanentemente la intervención del estudio fue del 9,0% en el grupo de dupilumab y del 11,5% en el grupo de placebo. La razón más frecuentemente reportada para la interrupción permanente, según el investigador, fue "retiro por parte del paciente" (22 (4,7%) en el grupo de dupilumab y 28 (5,9%) en el grupo de placebo).

Al inicio del estudio, los participantes tuvieron una media (DE) de 2,3 (1,0) exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD en el año previo a la inscripción. Los resultados observados en la población ITT muestran que la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC fue de 0,78 (IC95%: 0,64 a 0,93) en el grupo de dupilumab y de 1,10 (IC95%: 0,93 a 1,30) en el grupo de placebo (razón de tasas= 0,70; IC95%: 0,58 a 0,86; $P < 0,001$), esto se traduce en una reducción del 30% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD en comparación con el placebo. La variable principal fue significativa a expensas de las exacerbaciones moderadas, pero no se observaron diferencias en las exacerbaciones graves. Los análisis de sensibilidad proporcionaron resultados consistentes con el análisis primario.

El número total de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD reportados durante el período de intervención de 52 semanas fue menor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (296 frente a 422) con una media (DE) de 0,6 (1,0) y 0,9 (1,4), respectivamente.

El porcentaje de participantes que no experimentaron ningún evento moderado o grave de AECOPD durante el período de intervención de 52 semanas fue mayor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (61,1% frente a 55,0%). Un menor porcentaje de participantes en el grupo de dupilumab tuvo múltiples exacerbaciones (≥ 2) en comparación con el grupo de placebo. En general, esto indica que el número de exacerbaciones puede haberse reducido gradualmente en función de los valores iniciales de exacerbaciones individuales.

Sin embargo, el número de pacientes con 1 o 2 exacerbaciones es similar entre el grupo de placebo y el de dupilumab. Durante el período de intervención de 52 semanas, se observó un menor número medio acumulado de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo. La diferencia entre los dos grupos de intervención fue evidente desde la semana 4 y aumentó progresivamente hasta la semana 52, además se observó que el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave era mayor en el grupo de dupilumab. Véase las figuras 1 y 2 en el anexo

La mayoría de los eventos de AECOPD en ambos grupos de intervención fueron moderados. El número total de eventos graves de AECOPD fue bajo en los grupos de dupilumab y placebo (28 y 37 eventos, respectivamente). No hubo diferencias entre los grupos de dupilumab y placebo en el tiempo hasta el primer evento de exacerbación grave de EPOC (HR= 0,744 [IC95%: 0,416 a 1,331]; valor nominal $p=0,3185$).

El tratamiento con dupilumab retrasó el tiempo hasta el primer evento de exacerbación moderada o grave de EPOC en comparación con el placebo (razón de riesgos: 0,803 [IC95%: 0,658 a 0,980]; valor nominal $p=0,0309$). Las curvas de

Kaplan-Meier para la primera aparición de un evento de exacerbación moderada o grave de EPOC en los grupos de dupilumab y placebo comenzaron a divergir ya en la semana 4. Ver figura 2 del anexo.

La tabla 1 del anexo muestra los resultados para la variable principal y secundarias clave.

Otros resultados de las variables secundarias, relacionadas con la función pulmonar, biomarcadores de inflamación tipo 2, resultados notificados por los pacientes, y los relacionados con el FeNO se muestran en la tabla 2 del anexo.

En el análisis de subgrupos del ensayo clínico, se observó una reducción en la tasa de eventos de exacerbaciones moderadas o severas de EPOC con dupilumab en comparación con el placebo en todos los subgrupos demográficos predefinidos, incluyendo edad, género, raza, etnia, región, peso corporal e IMC. Los datos de subgrupos para el cambio en FEV1 pre-broncodilatador a la semana 12 mostraron mejoras con dupilumab en comparación con el placebo en todos los subgrupos demográficos mencionados. La mayoría de los participantes eran mayores de 65 años, y en este subgrupo, la reducción en la tasa anualizada de exacerbaciones fue consistente con la observada en el subgrupo <65 años, aunque la mejora en FEV1 pre-broncodilatador fue menos pronunciada, posiblemente debido a una enfermedad más grave. Los beneficios del tratamiento en el subgrupo ≥65 años fueron nominalmente significativos y similares a los de la población ITT. Solo 5 participantes eran de raza negra/descendencia africana; en este grupo, ninguno de los participantes en el grupo de dupilumab experimentó exacerbaciones, mientras que los del grupo placebo sí. Todos los participantes en el grupo de dupilumab mostraron mejoras en FEV1 pre-broncodilatador. Se observó una tendencia a una menor reducción de exacerbaciones en Europa y países occidentales en comparación con Asia y América Latina. En la Unión Europea, la reducción fue menor en comparación con la población total del estudio. La mejora en la función pulmonar fue similar en todos los subgrupos definidos por región, aunque la pandemia de COVID-19 pudo haber afectado el número de eventos de exacerbación observados. Menores mejoras en la función pulmonar se observaron en participantes con peso <70 kg y ≥90 kg, aunque esto no se vio en otras categorías de peso (ej., IMC). En general, dupilumab fue eficaz en reducir exacerbaciones y mejorar la función pulmonar en diversos subgrupos demográficos, con algunas variaciones según la edad, región y peso corporal.

En el análisis de subgrupos basado en características de la enfermedad, se observó que la tasa anualizada de eventos de exacerbación moderada o severa de EPOC se redujo con dupilumab en comparación con el placebo en todos los subgrupos basados en características de la enfermedad. Las mejoras en el FEV1 pre-broncodilatador a la semana 12 fueron similares con dupilumab frente al placebo en todos los subgrupos definidos por características de la enfermedad. En el subgrupo de participantes con al menos una exacerbación severa de EPOC en el año previo a la inclusión, se observó una reducción del 29% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o severas en el grupo de dupilumab comparado con placebo, similar a la observada en participantes sin exacerbación severa en el año previo y en la población ITT en general. En el subgrupo de participantes con enfisema (32,6% de los participantes), se observó una reducción nominalmente significativa del 29% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o severas con dupilumab comparado con placebo, así como una mejora nominalmente significativa en el FEV1 pre-broncodilatador a la semana 12 de +0,071 litros en el grupo de dupilumab frente al placebo.

En el análisis de subgrupos basado en biomarcadores, se observó una reducción en la tasa anualizada de eventos de exacerbación moderada o severa de EPOC con dupilumab en comparación con el placebo en todos los subgrupos basados en los valores de biomarcadores al inicio del estudio, incluidos los biomarcadores de inflamación tipo 2. Se observaron interacciones cuantitativas nominalmente significativas entre el tratamiento y los subgrupos definidos por IgE total sérica basal y recuento máximo de eosinófilos durante la selección, mostrando un mayor beneficio del tratamiento con dupilumab en participantes con niveles más altos de eosinófilos (≥0,5 Giga/L durante la selección), IgE total (≥100 IU/mL al inicio) y FeNO (≥20 ppb al inicio). Las mejoras en el FEV1 pre-broncodilatador a la semana 12 fueron observadas en todos los subgrupos basados en los valores de biomarcadores al inicio del estudio, con una interacción nominalmente significativa para el recuento máximo de eosinófilos durante la selección, mostrando un mayor beneficio del tratamiento en participantes con niveles más altos de eosinófilos.



Además, las interacciones nominalmente significativas entre el tratamiento y los biomarcadores en la tasa anualizada de eventos de exacerbación moderada o severa se observaron para eosinófilos en sangre basal, recuento máximo de eosinófilos durante la selección y nivel basal de FeNO. Los subgrupos analizados basados en biomarcadores mostraron una mayor respuesta al tratamiento en términos de reducción en las tasas de exacerbación y mejoras en la función pulmonar (FEV1 pre-broncodilatador a la semana 12) en participantes con eosinófilos en sangre significativamente elevados ($\geq 0,5$ Giga/L) y niveles elevados de FeNO (≥ 20 ppb). La evaluación de la estabilidad de los eosinófilos en sangre y FeNO a lo largo del tiempo mostró una alta correlación, indicando que las mediciones dentro de los pacientes fueron estables y consistentes.

Estudio NOTUS (33,34)

Este estudio comparte el mismo diseño y los criterios de inclusión que el estudio BOREAS, con la excepción del rango de edad de los participantes, que en este caso fue de 40 a 85 años. Los criterios de exclusión también fueron los mismos. Asimismo, las variables de eficacia y la medicación concomitante fueron idénticas a la del estudio BOREAS.

Los pacientes ($n=935$) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir dupilumab 300 mg vía SC o placebo cada C2S, durante 52 semanas. La aleatorización se estratificó por país, por dosis de CEI (sí/no) al inicio, y por el estado de tabaquismo en la selección (fumadores actuales o no). La inclusión se limitó al 30% de fumadores actuales.

Respecto a las características demográficas de la población del estudio, la edad media de la población aleatorizada fue de 65,0 años. Hubo más participantes de entre 65 y 74 años en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (46,4% frente a 40,9%) y menos participantes de entre 40 y 64 años (41,7% frente a 45,8%). El 67,6% de los participantes eran hombres, el 89,6% eran blancos, el 1,3% eran negros o de ascendencia africana y el 1,1% eran asiáticos. El IMC medio fue de 27,94 kg/m², con un 19,0% de los participantes con un IMC de 30 a menos de 35 kg/m² y un 11,1% con un IMC de 35 kg/m² o más. De las 3 regiones incluidas en este estudio, el mayor número de participantes aleatorizados provenían de Europa del Este (43,3%), seguido de América Latina (30,6%) y países occidentales (26,1%). Por territorio, la mayoría de los participantes se inscribieron en la Unión Europea (45,7%), seguido del Resto del Mundo (44,6%) y América del Norte (9,7%).

La edad media de aparición de la EPOC fue de 56,3 años. El 29,5% de los participantes eran fumadores actuales, con un promedio de 40,33 paquetes-año. El número medio de eventos de AECOPD en el año anterior fue de 2,2 (dupilumab) y 2,1 (placebo). Un 24,1% (dupilumab) y un 21,5% (placebo) tuvieron ≥ 1 exacerbación grave en el año previo. El 45,6% (dupilumab) y el 49,4% (placebo) tenían limitación moderada del flujo aéreo, mientras que el 51,2% (dupilumab) y el 46,6% (placebo) tenían limitación severa. Un 2,5% tenía limitación muy severa. El 30,7% tenía antecedentes de enfisema. El 27,9% de los participantes estaban en dosis altas de CEI y el 72,1% no estaban en dosis altas de CEI al inicio, incluyendo un 1,1% en doble terapia (LABA+LAMA).

Los porcentajes de participantes con antecedentes de enfermedad inflamatoria tipo 2 estuvieron bien equilibrados entre los grupos de intervención. En general, el 12,4% de los participantes tenía antecedentes de al menos una enfermedad inflamatoria tipo 2, siendo la rinitis alérgica la más frecuente (6,5%). Todos los participantes tenían un recuento de eosinófilos de $\geq 0,3$ Giga/L en la selección según el protocolo, excepto 3 participantes en el grupo de dupilumab, reportados como desviaciones mayores del protocolo. Al inicio, la mayoría de los participantes (60,2%) mantenían un recuento de eosinófilos $\geq 0,3$ Giga/L. El recuento medio (DE) de eosinófilos en sangre fue de 0,41 (0,34) Giga/L. Los niveles medios (DE) de FeNO al inicio fueron elevados (24,56 [25,96] ppb) y similares entre los grupos de intervención. En general, el 41,7% de los participantes tenía niveles de FeNO de ≥ 20 ppb al inicio. El nivel medio de IgE sérica total al inicio fue de 128 UI/mL y similar entre los grupos de dupilumab y placebo.

Los 10 medicamentos previos más utilizados fueron salbutamol (69,2%), tozinameran (32,2%), bromuro de tiotropio monohidrato (27,6%), budesonida (26,8%), propionato de fluticasona (25,7%), furoato de fluticasona (24,3%), fumarato

de formoterol (24,1%), bromuro de glicopirronio (21,1%), trifenatato de vilanterol (20,9%) y dipropionato de beclometasona (19,5%) y bromuro de umeclidinio (19,5%).

La mayoría de los participantes en ambos grupos de intervención (98,8% en total) estaban en triple terapia CEI+LABA+LAMA y el 1,1% en LABA+LAMA. En general, el 27,9% de los participantes estaban en dosis altas de CEI, mientras que el 71,0% recibían dosis no altas (bajas o medias) de CEI al inicio.

En el estudio NOTUS, se registraron interrupciones en ambos brazos de tratamiento, asignados a placebo y a dupilumab. En el brazo de placebo, 39 participantes interrumpieron prematuramente el tratamiento. De estos, 14 abandonaron debido a eventos adversos (AE), de los cuales 2 estaban relacionados con COVID-19 y 12 no lo estaban. Además, 1 participante se retiró por falta de eficacia, ninguno por enfermedad progresiva, y 2 por mala adherencia al protocolo. Un total de 21 sujetos se retiraron por decisión propia, de los cuales 3 retiros estaban relacionados con COVID-19 y 18 no. Finalmente, 1 participante abandonó por otras razones, no relacionadas con COVID-19.

En el brazo de tratamiento con dupilumab, 45 participantes interrumpieron prematuramente el tratamiento. De estos, 17 abandonaron debido AE, con 4 de estos eventos relacionados con COVID-19 y 13 no relacionados. Un participante se retiró por falta de eficacia, otro por enfermedad progresiva y ninguno por mala adherencia al protocolo. Un total de 20 sujetos se retiraron por decisión propia, de los cuales 3 retiros estaban relacionados con COVID-19 y 17 no. Finalmente, 6 participantes abandonaron por otras razones, todas no relacionadas con COVID-19.

Al inicio, la media (DE) de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD en el año previo a la selección fue de 2,2 (1,0) en el grupo de dupilumab y 2,1 (0,7) en el grupo de placebo.

La tasa anualizada ajustada de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD durante el período de intervención de 52 semanas en la población ITT fue menor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo: 0,859 (IC95%: 0,699 a 1,057) frente a 1,295 (IC95%: 1,048 a 1,600). Dupilumab 300 mg C2S condujo a una diferencia de la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de 0,664 IC95%: 0,535 a 0,823 ($p=0,0002$); esto indica una reducción relativa del 34% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD en comparación con el placebo.

Durante el período de intervención de 52 semanas, se observó un menor número medio acumulado de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo. La diferencia entre los dos grupos de intervención fue evidente después de la semana 4 y aumentó progresivamente hasta la semana 52.

Respecto al análisis de las exacerbaciones por gravedad, la mayoría de los eventos de AECOPD en ambos grupos de intervención fueron moderados y requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos y antibióticos. El número total de eventos graves de AECOPD fue bajo en los grupos de dupilumab y placebo (26 y 39 eventos, respectivamente). La tasa anualizada ajustada de eventos graves de AECOPD durante el período de tratamiento de 52 semanas en la población ITT fue de 0,070 (IC95%: 0,039 a 0,123) en el grupo de dupilumab y de 0,124 (IC95%: 0,072 a 0,215) en el grupo de placebo.

En cuanto al tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave, el tratamiento con dupilumab retrasó el tiempo hasta el primer evento de exacerbación moderada o grave de EPOC y redujo el riesgo de la primera exacerbación moderada o grave de EPOC en un 29% en comparación con el placebo (HR: 0,714 [IC95%: 0,574 a 0,887]; valor nominal $p=0,0024$). Las curvas de Kaplan-Meier para la primera aparición de un evento de exacerbación moderada o grave de EPOC en los grupos de dupilumab y placebo comenzaron a divergir después de la semana 4.

Los resultados de variable principal y secundarias del estudio NOTUS se muestran en la tabla 3 del anexo.

Otros resultados de las variables secundarias, relacionadas con la función pulmonar, biomarcadores de inflamación tipo 2, resultados notificados por los pacientes (PRO), y los relacionados con el FeNO se muestran en la tabla 2 del anexo.

En el análisis de subgrupos del ensayo clínico basado en la demografía de la población, se observó una reducción consistente en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD con dupilumab frente a placebo en todos los subgrupos demográficos, sin interacción tratamiento-subgrupo. También se observó una mejora consistente en el FEV1 pre-broncodilatador con dupilumab frente a placebo en la mayoría de los subgrupos demográficos, sin interacción tratamiento-subgrupo. En el estudio, no se observaron interacciones tratamiento-subgrupo por región (valor nominal $p=0,4267$) o territorio (valor nominal $p=0,2511$). El efecto del tratamiento sobre la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC fue similar entre Europa y América del Norte.

En cuanto al análisis de subgrupos basados en las características de la enfermedad al inicio, se observó una reducción consistente en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD con dupilumab frente a placebo en todos los subgrupos basados en características de la enfermedad al inicio, sin interacción tratamiento-subgrupo. También se observó una mejora consistente en el FEV1 pre-broncodilatador con dupilumab frente a placebo en todos los subgrupos basados en características de la enfermedad al inicio. Se observó una interacción cuantitativa nominalmente significativa tratamiento-subgrupo para FeNO al inicio ($p=0,0265$) y para BODE ($p=0,0268$), con un mayor beneficio del tratamiento con dupilumab en el subgrupo con BODE ≤ 4 en comparación con aquellos con BODE >4 .

Respecto a los biomarcadores, se observó una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de AECOPD con dupilumab frente a placebo en todos los subgrupos basados en valores de biomarcadores al inicio, incluyendo biomarcadores de inflamación tipo 2. También se observó una mejora en el FEV1 pre-broncodilatador en la semana 12 con dupilumab frente a placebo en todos los subgrupos basados en valores de biomarcadores al inicio, sin interacción tratamiento-subgrupo.

Análisis de datos agrupados en los estudios BOREAS y NOTUS – población ITT (30)

Los datos agrupados de los estudios BOREAS y NOTUS demostraron reducciones estadísticamente y clínicamente significativas del 33% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves. En la población ITT combinada, dupilumab demostró beneficios sobre el placebo en todas las variables de eficacia incluidas en el análisis jerárquico de los estudios individuales.

Los resultados de los análisis agrupados se presentan en la tabla 4 del anexo.

Seguridad (29,30)

Los datos de seguridad de dupilumab para la indicación de EPOC se derivan fundamentalmente de los estudios de fase III BOREAS y NOTUS, la población de seguridad combinada de ambos estudios consta de 1872 pacientes (dupilumab: 938; placebo: 934).

Estudio BOREAS

En el estudio BOREAS, la mayoría de los participantes aleatorizados completaron el período de intervención de 52 semanas (dupilumab: 91,0%; placebo: 88,5%). La razón más frecuente para la interrupción permanente fue el retiro por parte del participante. Los EA también fueron una causa común de interrupción en ambos grupos antes de la semana 52.

La duración media (DE) de la exposición fue de 346 días para dupilumab y 341 días para placebo. La exposición acumulada a dupilumab fue de 444 años-participante. En total, 469 participantes estuvieron expuestos a dupilumab, de los cuales el 95,1% durante más de 6 meses y el 69,3% durante más de 1 año.

El porcentaje de participantes que experimentaron al menos un EA emergente con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) fue del 77,4% en el grupo de dupilumab y del 76,0% en el grupo de placebo. Los TEAE de intensidad elevada se notificaron en el 10,2% de los participantes con dupilumab y en el 11,7% con placebo.

Los TEAE más frecuentemente notificados por SOC (clasificación por órganos y sistemas por sus siglas en inglés) fueron infecciones e infestaciones (dupilumab: 43,7%; placebo: 48,3%), trastornos gastrointestinales (dupilumab: 17,3%; placebo: 14,9%) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales (dupilumab: 16,0%; placebo: 17,0%).

La incidencia de TEAE a nivel de SOC fue generalmente similar en los grupos de dupilumab y placebo, con excepción de los siguientes SOC ($\geq 5\%$ en cualquier grupo de intervención) donde los TEAE se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$ de diferencia) en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo:

- Trastornos gastrointestinales (17,3% frente a 14,9%): el desequilibrio se debió principalmente a los PT (término preferente, por sus siglas en inglés) de diarrea (5,3% frente a 3,6%), dolor de muelas (2,6% frente a 1,1%) y gastritis (2,3% frente a 0,4%).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (14,7% frente a 13,2%): el desequilibrio se debió principalmente a trastornos musculares (3,0% frente a 1,1%) y a de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo no especificado (8,5% frente a 6,4%). A nivel de PT, el dolor de espalda se reportó con más frecuencia con dupilumab que con placebo (5,1% frente a 3,4%).
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración (9,6% frente a 6,0%): el desequilibrio se debió principalmente a reacciones en el sitio de inyección (3,0% frente a 0,4%). A nivel de PT, la reacción en el sitio de inyección también se reportó con más frecuencia con dupilumab que con placebo (1,5% frente a 0,4%).

A nivel de PT, los siguientes TEAE se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo ($\geq 2\%$ en el grupo de dupilumab y una diferencia de $\geq 1\%$ respecto al grupo de placebo): dolor de cabeza (8,1% vs. 6,8%), diarrea (5,3% vs. 3,6%), dolor de espalda (5,1% vs. 3,4%), infección del tracto urinario (4,9% vs. 2,1%), dolor de muelas (2,6% vs. 1,1%) y gastritis (2,3% vs. 0,4%).

Los TEAE graves (SAE, por sus siglas en inglés) se notificaron en el 13,6% de los participantes con dupilumab y en el 15,5% con placebo. Los SOC con mayor proporción de SAE ($\geq 2\%$) fueron trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales (dupilumab: 6,4%; placebo: 6,8%), infecciones e infestaciones (dupilumab: 4,1%; placebo: 5,5%) y trastornos cardíacos (dupilumab: 1,9%; placebo: 2,6%). La exacerbación aguda de la EPOC se notificó con una incidencia similar en ambos grupos (dupilumab: 5,8%; placebo: 5,5%). A nivel de PT, la neumonía fue un SAE menos frecuente con dupilumab (1,1%) que con placebo (2,6%).

La mayoría de los SAE no se consideraron relacionados con el medicamento en investigación, excepto dos en el grupo de dupilumab. Un participante tuvo rabdomiólisis, lo que llevó a la interrupción permanente del tratamiento. Otros medicamentos concomitantes también se interrumpieron ya que no se pudo descartar su causalidad. Otro participante tuvo dos episodios de neumonía con exacerbación aguda de EPOC, lo que llevó a la interrupción temporal del tratamiento con dupilumab. Ambos participantes se recuperaron con tratamiento correctivo.

Los SAE llevaron a la interrupción permanente en 9 participantes del grupo de dupilumab y en 13 del grupo de placebo. Excepto la rabdomiólisis, ninguno de estos eventos se consideró relacionado con dupilumab.

Los TEAE relacionadas con el sitio de inyección fueron notificadas con mayor frecuencia en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo. En total, se notificaron 65 eventos en 14 (3,0%) participantes del grupo de dupilumab y 24 eventos en 2 (0,4%) participantes del grupo de placebo. Todas las reacciones en el sitio de inyección

en ambos grupos fueron evaluadas por el investigador como relacionadas con el medicamento en investigación. Ninguna de las reacciones en el sitio de inyección fue considerada grave.

Respecto a la inmunogenicidad, durante el estudio (hasta la semana 64, incluyendo tratamiento y seguimiento), 46 (10,0%) participantes en el grupo de dupilumab y 11 (2,4%) en el grupo de placebo desarrollaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) emergentes del tratamiento. Durante el período de tratamiento (hasta la semana 52), el porcentaje de participantes con ADA emergente fue bajo en general, pero mayor en el grupo de dupilumab (6,5%) comparado con el grupo de placebo (1,5%). La mayoría de los participantes tuvo una respuesta transitoria; 10 (2,2%) en el grupo de dupilumab y 1 (0,2%) en el grupo de placebo desarrollaron una respuesta persistente. Ningún participante presentó ADA potenciado por el tratamiento en ninguno de los grupos. La mayoría de los participantes con ADA emergente tuvieron títulos bajos de ADA (<1000).

El análisis de subgrupos por factores intrínsecos (incluyendo características demográficas, de la enfermedad y biomarcadores) o extrínsecos (territorio y región) mostró un perfil de seguridad en general consistente en comparación con la población total. El perfil de seguridad en el subgrupo de pacientes de 65 años o más fue similar al de la población general. Se proporcionaron datos de seguridad para el número muy limitado de participantes de raza negra/africana (n=5) junto con una comparación del perfil de seguridad obtenido en pacientes negros en las diferentes indicaciones aprobadas, lo que indica un perfil de seguridad general similar en esta subpoblación.

Estudio NOTUS

El porcentaje de participantes con cualquier TEAE fue similar entre los grupos de dupilumab y placebo (66,7% frente a 65,9%, respectivamente). El SOC con el mayor porcentaje de participantes con TEAE en ambos grupos de intervención fue infecciones e infestaciones (42,0% de los participantes en el grupo de dupilumab y 38,6% en el grupo de placebo).

Los SAE se notificaron con menos frecuencia en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (13,0% frente a 15,9%). Todos los SAE fueron considerados no relacionados con el medicamento en investigación por el investigador.

Los datos de seguridad del estudio NOTUS fueron proporcionados por el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) durante el procedimiento de evaluación y autorización.

En general, el perfil de seguridad observado en el estudio NOTUS fue similar al observado en el estudio BOREAS. Los nuevos datos no revelaron ningún hallazgo de seguridad nuevo.

Discusión

La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una obstrucción persistente del flujo de aire y exacerbaciones recurrentes. Esta patología afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes debido a síntomas debilitantes como disnea (dificultad para respirar), tos crónica y producción de esputo.

Las exacerbaciones de la EPOC son episodios agudos durante los cuales los síntomas respiratorios se agravan significativamente, superando las fluctuaciones diarias habituales y requiriendo ajustes en el tratamiento. A pesar de los avances en el manejo y control de la EPOC, una proporción considerable de pacientes no responde adecuadamente a las terapias convencionales, lo que resulta en frecuentes exacerbaciones. Este desafío destaca la urgente necesidad de desarrollar opciones terapéuticas adicionales y más eficaces para mejorar la calidad de vida de los afectados y reducir las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con esta enfermedad.

El anticuerpo monoclonal recombinante de IgG4, dupilumab, reduce varios mediadores de la inflamación tipo 2. Los estudios de fase III, BOREAS y NOTUS, han demostrado que dupilumab 300 C2S, añadido a la terapia de mantenimiento estándar, disminuye de manera clínica y estadísticamente significativa la tasa anual de

exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en un periodo de 52 semanas, en comparación con el placebo. En ambos ensayos, los pacientes tratados con dupilumab presentaron un menor número acumulado de exacerbaciones moderadas o graves durante el año de tratamiento. La reducción relativa en la tasa de exacerbaciones fue del 30%, 34% y 31% en los estudios BOREAS, NOTUS y los datos combinados de ambos estudios, respectivamente.

El tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave de la EPOC fue mayor en los pacientes tratados con dupilumab en comparación con el placebo en los estudios BOREAS (HR=0,803; IC95%: 0,658 a 0,980) y NOTUS (HR=0,71; IC95%: 0,57 a 0,889).

Además, en pacientes con FeNO basal alta (≥ 20 ppb), dupilumab redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves en BOREAS (N = 383, relación de tasas: 0,625; IC95%: 0,45-0,869; p nominal = 0,005) y en NOTUS (N = 355, relación de tasas: 0,471; IC95%: 0,328-0,675; p < 0,0001).

Las reducciones en la tasa anualizada de exacerbaciones se observaron en todos los subgrupos predefinidos, incluyendo variables como edad, sexo, raza, tabaquismo, recuentos de eosinófilos en sangre, número de exacerbaciones en el año anterior, uso de dosis altas de corticosteroides inhalados y FEV1 post-broncodilatador basal. En pacientes con enfisema, la reducción en la tasa de exacerbaciones fue consistente con la población global.

La reducción en la tasa anual de exacerbaciones se debió principalmente a una diferencia en las exacerbaciones moderadas. Las medidas de salud públicas tomadas debido a la pandemia de COVID-19 pudieron haber afectado a la incidencia de exacerbaciones graves y, aunque se observa una tendencia en el análisis conjunto de ambos estudios a favor del brazo tratado con dupilumab, no se observó una diferencia con significación estadística. Dupilumab, añadido a la terapia de mantenimiento estándar, mostró mejoras significativas en la función pulmonar en pacientes con EPOC. En comparación con el placebo, los pacientes tratados con dupilumab experimentaron una mejora estadísticamente significativa en el FEV1 pre-broncodilatador en las semanas 12 y 52. Además, se observaron mejoras tempranas en la función pulmonar, ya en la semana 2 (BOREAS) y en la semana 4 (NOTUS), manteniéndose hasta la semana 52.

En el estudio BOREAS, se registraron mejoras rápidas en el FEV1 post-broncodilatador, la relación FEV1/FVC post-broncodilatador y la FVC pre-broncodilatador desde la semana 2, que persistieron hasta la semana 52. En el estudio NOTUS, se observaron mejoras en el FEV1 post-broncodilatador y la relación FEV1/FVC post-broncodilatador desde las semanas 2 y 8, respectivamente, también manteniéndose hasta la semana 52.

El tratamiento con dupilumab demostró mejoras nominalmente significativas y clínicamente relevantes en múltiples medidas de la función pulmonar a lo largo del tiempo hasta la semana 52, incluyendo cambios en el FEV1 post-broncodilatador, FVC pre-broncodilatador, la relación FEV1/FVC post-broncodilatador y FEF 25-75% pre-broncodilatador. No obstante, no se observó ninguna diferencia en la tasa de cambio desde el inicio en el FEV1 post-broncodilatador entre los grupos de dupilumab y placebo después de la semana 4 durante el período de intervención de 52 semanas.

En el estudio BOREAS, dupilumab mostró una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la puntuación total del SGRQ. Los pacientes tratados con dupilumab presentaron un cambio medio de -9,73 en comparación con -6,37 del grupo placebo, con una diferencia media de -3,36 (IC95%: -5,46 a -1,27; p = 0,0017). En el estudio NOTUS, dupilumab también mejoró nominalmente la puntuación total del SGRQ en la semana 52, con un cambio medio de -9,82 frente a -6,44 del placebo, y una diferencia media de -3,37 (IC95%: -5,81 a -0,93; p = 0,007). En una escala de 100 puntos esta diferencia de 3,36 y 3,37 puntos se podría considerar de relevancia clínica ligera.

El análisis de subgrupos basado en biomarcadores de inflamación tipo 2 mostró mayores reducciones en las tasas de exacerbación y mayores mejoras en la función pulmonar (FEV1 pre-broncodilatador en la semana 12) en participantes con un aumento significativo de eosinófilos en sangre ($\geq 0,5$ Giga/L) o participantes con niveles elevados de FeNO (≥ 20 ppb), lo que indica que los pacientes con inflamación sistémica o de las vías respiratorias aumentada muestran un

beneficio mejorado. La reducción en los eventos de exacerbación y las mejoras en la función pulmonar fueron similares en pacientes con grado de severidad GOLD 2 (FEV1 \geq 50%) o 3 (FEV1 <50%). Se observó un efecto general del tratamiento similar en fumadores actuales o exfumadores y en pacientes ancianos (>65 años).

En el estudio BOREAS, durante el periodo de seguimiento de 12 semanas posterior a la intervención, no se observó ninguna diferencia en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC entre los grupos de dupilumab y placebo (p nominal=0,7800). El cambio en el FEV1 medio pre-broncodilatador desde el inicio en el grupo de dupilumab disminuyó hasta el nivel observado en el grupo placebo. De manera similar, entre las semanas 52 y 64, la reducción observada en la puntuación total del SGRQ desde el inicio en el grupo de dupilumab se redujo a un nivel similar al observado en el grupo placebo. No se observó un rebote (empeoramiento de la enfermedad por encima del nivel inicial) en el grupo tratado con dupilumab para ninguna de las variables de eficacia evaluadas durante el periodo de seguimiento.

Aunque el tratamiento está destinado a una terapia a largo plazo, no se presentaron datos clínicos para el mantenimiento de las mejoras de la función pulmonar más allá de las 52 semanas.

No se debe usar dupilumab para tratar síntomas o exacerbaciones agudas de asma o EPOC. No se debe usar dupilumab para tratar el broncoespasmo agudo o la crisis asmática.

En cuanto al diseño, población incluida, criterios de inclusión y exclusión, así como comparadores y variables de eficacia de los estudios BOREAS y NOTUS, en general ambos siguen las recomendaciones de la guía de desarrollo clínico de la EMA para la EPOC (35).

Para ser incluidos en el estudio, los participantes debían estar en una terapia triple (CEI+LABA+LAMA) al menos 3 meses antes de la aleatorización. Si los corticosteroides inhalados estaban contraindicados, se permitía una terapia doble (LABA+LAMA). Los participantes debían tener un historial de alto riesgo de exacerbaciones y síntomas de EPOC con una escala de disnea MRC \geq 2, además de eosinófilos en sangre elevados (\geq 300 células/microlitro).

En general, ambos estudios demostraron una distribución equilibrada entre los grupos de tratamiento y control, tanto en características demográficas como de la enfermedad de la población incluida. Sin embargo, los datos son muy limitados en pacientes con GOLD 1 y GOLD 4 tratados con dupilumab. Asimismo, solo se incluyeron 5 participantes de ascendencia negra/africana en los estudios, a pesar de que la prevalencia de la enfermedad no varía significativamente en esta población.

Respecto al perfil de seguridad, en el estudio BOREAS (n=939) la incidencia de TEAE fue similar entre ambos grupos (dupilumab: 77,4%, placebo: 76,0%). Los TEAE más frecuentes fueron infecciones, trastornos gastrointestinales y respiratorios. Eventos como dolor de cabeza, diarrea y dolor de espalda fueron más comunes en el grupo de dupilumab, mientras que infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía fueron menos frecuentes.

Los SAE ocurrieron en 13,6% de los pacientes con dupilumab y en 15,5% con placebo, sin un patrón específico evidente. No hubo diferencia en la ocurrencia de exacerbaciones graves de EPOC. Algunos eventos graves como rabdomiólisis y neumonía se observaron en el grupo de dupilumab, pero no se consideraron relacionados con el medicamento.

En el estudio NOTUS, 933 participantes fueron tratados con resultados de seguridad similares a BOREAS, sin nuevos hallazgos de seguridad significativos.

En resumen, el perfil de seguridad de dupilumab en pacientes con EPOC fue consistente con el conocido para otras indicaciones, sin señales de seguridad nuevas o preocupantes.

Dupilumab se convierte en el primer tratamiento biológico para la EPOC, siendo un tratamiento de mantenimiento complementario para adultos con EPOC no controlada caracterizada por niveles elevados de eosinófilos en sangre. Actualmente, no existen otros tratamientos similares aprobados para esta indicación específica.

Conclusión

Dupilumab es el primer y único fármaco biológico indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (CEI), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), o en combinación con un LABA y un LAMA si el CEI no es adecuado

Dupilumab ha demostrado una reducción clínica y estadísticamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC durante un periodo de 52 semanas, en comparación con el placebo. La reducción relativa en la tasa de exacerbaciones fue del 30% en el estudio BOREAS, 34% en el estudio NOTUS, y 33% en los datos combinados de ambos estudios.

La reducción de los eventos de exacerbación se debió principalmente a las exacerbaciones moderadas, sin diferencias estadísticamente significativas en las exacerbaciones graves.

En ambos estudios, los pacientes mostraron una mejora en la función pulmonar, determinada por el cambio en el FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 y la semana 52 (variables de eficacia secundarias). La mejora en el FEV1 pre-broncodilatador fue rápida, con una diferencia inicial entre dupilumab y el placebo que comenzó en la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 52.

El perfil de seguridad es similar al conocido para otras indicaciones previamente autorizadas, siendo los TEAE más frecuentes las infecciones, trastornos gastrointestinales y respiratorios.

Dupilumab es la única opción de tratamiento autorizada para pacientes con EPOC no controlada, caracterizada por niveles elevados de eosinófilos en sangre. Se utiliza como tratamiento de mantenimiento adicional en combinación con un CEI (corticosteroide inhalado), un LABA (agonista beta de acción prolongada) y un LAMA (antagonista muscarínico de acción prolongada). Alternativamente, puede combinarse con un LABA y un LAMA en casos donde el uso de un CEI no sea adecuado.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Resultados de variable principal y secundarias del estudio BOREAS (población ITT)

Variable	Placebo (N=471) ^a	Dupilumab (N=468) ^a	Diferencia (IC 95%) para Dupilumab vs. Placebo ^b	Valor p ^c
Variable principal				
Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC durante el período de tratamiento de 52 semanas	1,101	0,776	0,705 (0,581 a 0,857)	0,0005
Exacerbaciones moderadas	0,973	0,673	0,692 (0,564 a 0,848)	0,0004
Exacerbaciones graves	0,086	0,072	0,847 (0,447 a 1,602)	0,6085
Variables secundarias				
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo	0,077 (0,018)	0,160 (0,018)	0,083 (0,042 a 0,125)	<0,0001
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 52 en comparación con placebo	0,070 (0,019)	0,153 (0,019)	0,083 (0,038 a 0,128)	0,0003
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo en el subgrupo de participantes con FeNO basal \geq 20 ppb ^d	0,108 (0,035)	0,232 (0,034)	0,124 (0,045 a 0,203)	0,0022
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 52 en comparación con placebo	0,120 (0,037)	0,247 (0,036)	0,127 (0,042 a 0,212)	0,0034

placebo en el subgrupo de participantes con FeNO basal ≥ 20 ppb ^d				
Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en la puntuación total de SGRQ en comparación con placebo	-6,369 (0,816)	-9,732 (0,810)	-3,363 (-5,459 a -1,266)	0,0017
Proporción de participantes con mejora en SGRQ ≥ 4 puntos en la semana 52 en comparación con placebo	203 (43,1)	241 (51,5)	1,439 (1,096 a 1,890)	0,0089
Cambio en la puntuación total de E-RS: COPD desde el inicio hasta la semana 52 en comparación con placebo	-1,558 (0,256)	-2,694 (0,257)	-1,137 (-1,823 a -0,450)	0,0012
Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC en comparación con placebo durante el período de tratamiento de 52 semanas en el subgrupo de participantes con FeNO basal ≥ 20 ppb ^d	1,117	0,699	0,625 (0,450 a 0,869)	0,0052

FEV1: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

FeNO: Fracción exhalada del óxido nítrico.

SGRQ: Cuestionario respiratorio de St. George.

E-RS: COPD: Evaluación de síntomas respiratorios (E-RS) en EPOC.

LS: mínimos cuadrados.

a Los valores presentados son tasas de eventos derivadas mediante el modelo binomial negativo para variables de tipo evento, cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio con error estándar para variables continuas, y número y porcentaje de respondedores para variables binarias.

b La diferencia es el riesgo relativo para variables de tipo evento, diferencia de mínimos cuadrados para variables continuas y razón de probabilidades para variables binarias.

c Todos los valores en negrita son estadísticamente significativos según el procedimiento de pruebas jerárquicas.

d El subgrupo de FeNO basal ≥ 20 ppb incluyó N=188 en placebo y N=195 en el grupo de intervención con dupilumab.

Tabla 2. Cambio medio desde el momento basal para las variables de la función pulmonar en BOREAS y NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Diferencia (IC95 %) para Dupilumab vs. Placebo	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)	Diferencia (IC95 %) para Dupilumab vs. Placebo
Cambio desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 a 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 a 0,124) ^f
Cambio desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 52, media de los MC (EE) k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 a 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 a 0,113) ^g
Cambio desde el momento basal en el FEV1 post broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 a 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 a 0,121) ^h
Cambio desde el momento basal en la relación FEV1/FVC post broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 a 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 a 0,028) ⁱ
Cambio desde el momento basal en la FVC pre broncodilatador en la semana 12, media de los MC (EE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 a 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 a 0,126) ^j

MC = mínimos cuadrados, EE = error estándar, FEV1 = volumen espiratorio forzado en un segundo, FVC = capacidad vital forzada
a valor-p < 0,0001,

b valor-p = 0,0003 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad)

c valor-p nominal = 0,0010

d valor-p nominal = 0,0016

e valor-p nominal = 0,0103

f valor-p = 0,0001

g valor-p = 0,0182 (todos estadísticamente significativos frente a placebo con ajuste por multiplicidad)

h valor-p nominal = 0,0042

i valor-p nominal = 0,0020

j valor-p nominal = 0,0327

k Se presentan los resultados de eficacia para el cambio medio desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 para 721 de los 935 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas o que habían interrumpido el ensayo en el momento del análisis de los datos.

Tabla 3. Resultados de variable principal y secundarias del estudio NOTUS (población ITT)

Variable	Placebo (N=465) ^a	Dupilumab (N=470) ^a	Diferencia (IC 95%) para Dupilumab vs. Placebo ^b	Valor p ^c
Variable principal				
Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC durante el período de tratamiento de 52 semanas	1,295	0,859	0,664 (0,535 a 0,823)	0,0002
VARIABLES SECUNDARIAS				
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo	0,057	0,139	0,082 (0,040 a 0,124)	0,0001
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 52 en comparación con placebo	0,054	0,115	0,062 (0,011 a 0,113)	0,0182
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con placebo en el subgrupo de participantes con FeNO basal ≥ 20 ppb ^d	0,081	0,221	0,141 (0,058 a 0,223)	0,001
Cambio en FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 52 en comparación con placebo en el subgrupo de participantes con FeNO basal ≥ 20 ppb ^d	0,095	0,176	0,081 (-0,019 a 0,181)	0,1111
Cambio desde el inicio hasta la semana 52 en la puntuación total de SGRQ en comparación con placebo	-6,444	-9,816	-3,371 (-5,811 a -0,931)	0,0068
Proporción de participantes con mejora en SGRQ ≥ 4 puntos en la semana 52 en comparación con placebo	167	186	1,164 (0,856 a 1,581)	0,3329

Cambio en la puntuación total de E-RS: COPD desde el inicio hasta la semana 52 en comparación con placebo	-1,77	-2,388	-0,618 (-1,430 a 0,193)	0,1351
Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC en comparación con placebo durante el período de tratamiento de 52 semanas en el subgrupo de participantes con FeNO basal \geq 20 ppb ^d	1,571	0,74	0,471 (0,328 a 0,675)	<0,0001

FEV1: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

FeNO: Fracción exhalada del óxido nítrico.

SGRQ: Cuestionario respiratorio de St. George.

E-RS: COPD: Evaluación de síntomas respiratorios (E-RS) en EPOC.

LS: mínimos cuadrados.

a Los valores presentados son tasas de eventos derivadas mediante el modelo binomial negativo para variables de tipo evento, cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio con error estándar para variables continuas, y número y porcentaje de respondedores para variables binarias.

b La diferencia es el riesgo relativo para variables de tipo evento, diferencia de mínimos cuadrados para variables continuas y razón de probabilidades para variables binarias.

c Todos los valores en negrita son estadísticamente significativos según el procedimiento de pruebas jerárquicas.

d El subgrupo de FeNO basal \geq 20 ppb incluyó N=183 en placebo y N=172 en el grupos de intervención con dupilumab.

Tabla 4. Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas^a o graves^b de la EPOC en Datos agrupados BOREAS y NOTUS.

Estudio	Tratamiento (N)	Tasa (exacerbaciones/año)	Diferencia Dupilumab vs placebo (IC95%)	p-valor ^a
Variable principal: Exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC				
Datos agrupados BOREAS y NOTUS	Dupilumab 300 mg C2S (N = 938)	0,78	0,687 (0,595 a 0,793) ^c	<0,0001
	Placebo (N = 936)	1,10		
Componente agrupado de la variable principal: Exacerbaciones moderadas de la EPOC				
Datos agrupados BOREAS y NOTUS	Dupilumab 300 mg C2S (N = 938)	0,690	0,689 (0,592 a 0,801)	<0,0001
	Placebo (N = 936)	1,001		
Componente agrupado de la variable principal: Exacerbaciones graves de la EPOC				
Datos agrupados BOREAS y NOTUS	Dupilumab 300 mg C2S (N = 938)	0,084	0,674 (0,438 a 1,037)	0,0725
	Placebo (N = 936)	0,124		

a valor de p nominal

Figura 1. Estudio BOREAS, número promedio acumulado de exacerbaciones moderadas o graves durante el período de prueba de 52 semanas en cada grupo

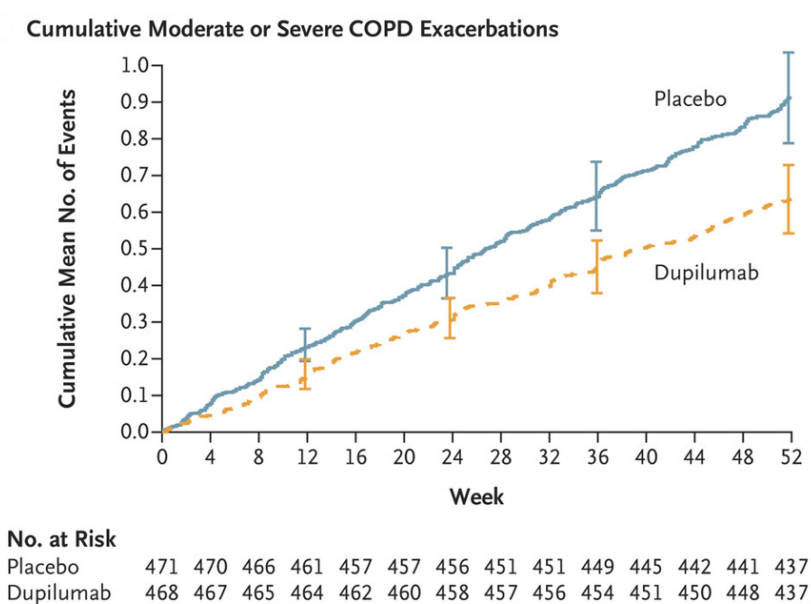
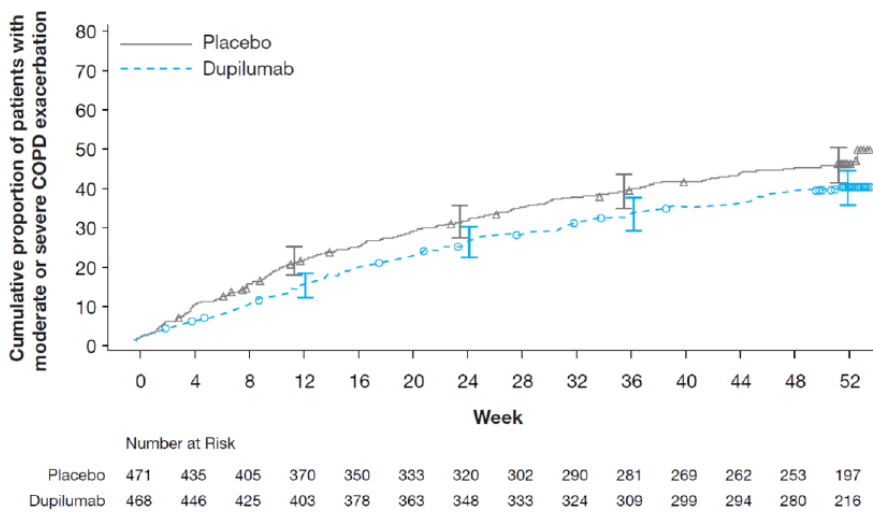


Figura 2. Estudio BOREAS, tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave



Referencias

- 1 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf [Acceso octubre 2024]
- 2 Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022 Jun 11;399(10342):2227-2242
- 3 Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Dec 1;206(11):1317-1325.
- 4 Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):512-524.
- 5 Sin DD, Doiron D, Agustí A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli Bret, et al; GOLD Scientific Committee. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J*. 2023 May 11;61(5):2202469.
- 6 Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):497-511.
- 7 Lahmar Z, Ahmed E, Fort A, Vachier I, Bourdin A, Bergougnoux A. Hedgehog pathway and its inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Pharmacol Ther*. 2022 Dec;240:108295.
- 8 Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):485-496.
- 9 Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Jun 23;120(25):434-444.
- 10 Pocket guide to copd diagnosis, management and prevention: 2024 report. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/POCKET-GUIDE-GOLD-2024-ver-1.2-11Jan2024_WMV.pdf [Acceso Julio 2024]
- 11 Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2022 Feb;58(2):159-170.
- 12 Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf [Acceso julio 2024]
- 13 Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2021): Non-pharmacological Treatment Update. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58(4):345-351.
- 14 Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan;58(1):69-81.
- 15 A. Anzueto, M. Miravittles. The role of fixed-dose dual bronchodilator therapy in treating COPD. *Am J Med.*, 131 (2018), pp. 608-622
- 16 M.A. Puhan, L.M. Bachmann, J. Kleijnen, G. Ter Riet, A.G. Kessels. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med.*, 7 (2009), pp. 2
- 17 C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab, H. Schmidt, M.P.M.H. Rutten van Molkén, K.M. Beeh, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.*, 364 (2011), pp. 1093-1103
- 18 M. Miravittles, M. Monteagudo, I. Solntseva, B. Alcázar. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol.*, 57 (2021), pp. 13-20



- 19 B.G. Cosío, J.B. Soriano, J.L. López-Campos, M. Calle-Rubio, J.J. Soler-Cataluna, J.P. de-Torres, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.*, 149 (2016), pp. 45-52
- 20 I.D. Pavord, S. Lettis, N. Locantore, S. Pascoe, P.W. Jones, J.A. Wedzicha, et al.
Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD.
Thorax., 71 (2016), pp. 118-125
- 21 R. Golpe, D. Dacal, P. Sanjuán-López, I. Martín-Robles, L.A. Pérez-de-Llano.
Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice. *Arch Bronconeumol.*, 56 (2020), pp. 129-130
- 22 S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study.
Lancet Respir Med., 6 (2018), pp. 855-862
- 23 D.A. Lipson, F. Barnhart, N. Brealey, J. Brooks, G.J. Criner, N.C. Day, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.*, 378 (2018), pp. 1671-1680
- 24 K.F. Rabe, F.J. Martinez, G.T. Ferguson, C. Wang, D. Singh, J.A. Wedzicha, et al.
Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD.
N Engl J Med., 383 (2020), pp. 35-48
- 25 D. Singh, A. Papi, M. Corradi, I. Pavlišová, I. Montagna, C. Francisco, et al.
Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.*, 388 (2016), pp. 963-973
- 26 A. Papi, J. Vestbo, L. Fabbri, M. Corradi, H. Prunier, G. Cohuet, et al.
Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.
Lancet., 391 (2018), pp. 1076-1084
- 27 J.A. Wedzicha, D. Banerji, K.R. Chapman, J. Vestbo, N. Roche, R.T. Ayers, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.*, 374 (2016), pp. 2222-2234
- 28 S. Pascoe, N. Barnes, G. Brusselle, C. Compton, G.J. Criner, M.T. Dransfield, et al.
Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.*, 7 (2019), pp. 745-756
- 29 Ficha técnica dupilumab (Dupixent). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf [Acceso julio 2024]
- 30 EPAR dupilumab (Dupixent). Disponible en:
Dupixent, INN-Dupilumab (europa.eu) [Acceso septiembre 2024]
- 31 Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 2023 Jul 20;389(3):205-214.



32 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732> [Acceso julio 2024]

33 Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 2024 Jun 27;390(24):2274-2283.

34 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673> [Acceso julio 2024]

35 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf [Acceso julio 2024]