



Caso clínico

Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica

Experience with the use of dupilumab in patients with eosinophilic asthma

Saraid Cerda-Reyes,* Nidia Karen Castellón-Benavides,* Rosa Isela Campos-Gutiérrez,*
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,* Héctor Alberto Cuevas Mora†

* Servicio de Alergia, Unidad de Especialidades Médicas, Secretaría de la Defensa Nacional, Naucalpan, Estado de México.

† Hospital General de Zona (HGZ) No. 58. Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

Citar como: Cerda-Reyes S, Castellón-Benavides NK, Campos-Gutiérrez RI, Maldonado-Hernández JG, Cuevas MHA. Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 84-89. <https://dx.doi.org/10.35366/113854>

RESUMEN

Introducción: el asma eosinofílica es el fenotipo más común del asma grave. Dupilumab fue aprobado para su uso en México en 2017 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo T2 y/o eosinofílico en pacientes de 12 años. **Objetivo:** evaluar la respuesta a dupilumab en pacientes mexicanos con asma grave eosinofílica. **Material y métodos:** estudio observacional en pacientes mexicanos, en quienes se evaluó la respuesta a dupilumab a 12 meses de tratamiento. **Resultados:** después de 12 meses de tratamiento con dupilumab se documentó reducción en las exacerbaciones, mejoría en los cuestionarios ACT, reducción en la necesidad de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento; mejoría en el FEV1. **Conclusión:** dupilumab es un medicamento eficaz en el manejo de pacientes con asma grave no controlada con fenotipo T2 o eosinofílico, sin presentarse hasta el momento efectos adversos.

Palabras clave: asma, dupilumab, IL-4, IL-13.

ABSTRACT

Introduction: eosinophilic asthma is the most common phenotype of severe asthma. Dupilumab was approved for use in Mexico in 2017 as an adjunctive treatment for severe uncontrolled asthma with T2 and/or eosinophilic phenotype in patients 12 years of age. **Objective:** to evaluate the response to Dupilumab in Mexican patients with severe eosinophilic asthma. **Material and methods:** observational study in Mexican patients, in whom the response to dupilumab was evaluated after 12 months of treatment. **Results:** after 12 months of treatment with dupilumab, a reduction in exacerbations, improvement in the ACT questionnaires, reduction in the need for rescue bronchodilators and in the dose of maintenance controllers was documented; improvement in FEV1. **Conclusion:** dupilumab is an effective medication in the management of patients with severe uncontrolled asthma with T2 and/or eosinophilic phenotype, with no adverse effects to date.

Keywords: asthma, dupilumab, IL-4, IL-13.

INTRODUCCIÓN

Dupilumab

Aproximadamente 20% de los pacientes con asma se encuentran descontrolados, con asma moderada a grave

con exacerbaciones recurrentes y persistencia de síntomas a pesar de terapia estandarizada máxima.¹ Pacientes con asma grave son aquellos con terapia adecuada con altas dosis de esteroides inhalados y otros medicamentos controladores que persisten con disfunción importante y alto riesgo de exacerbaciones.²

Recibido: 01/03/2023. Aceptado: 14/03/2023.

Correspondencia:

Saraid Cerda-Reyes

E-mail: saraid23@yahoo.com.mx



La fisiopatología del asma está asociada con inflamación tipo 2 caracterizado por la presencia de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13).³ Dichas interleucinas están implicadas en la proliferación de miofibroblastos bronquiales y músculo liso ocasionando remodelación de la vía aérea. Asimismo, promueven la supervivencia y maduración de eosinófilos. La IL-13 promueve la síntesis de IgE, hipersecreción de moco, hiperplasia de células caliciformes, fibrosis e hipersensibilidad de la vía aérea. En la mayoría de los pacientes con asma, la síntesis de inmunoglobulina E y la inflamación eosinofílica son estimulados por perfil de inflamación de tipo Th2.⁴ Se describen diversos biomarcadores de inflamación, principalmente la presencia de eosinófilos y neutrófilos en esputo evalúan la inflamación de la vía aérea y se han asociado a exacerbaciones, gravedad de la enfermedad y hospitalizaciones. La eosinofilia periférica y el uso de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico) se consideran marcadores sustitutos de eosinófilos en esputo.^{5,6}

El empleo de biomarcadores ha permitido establecer fenotipos para mejorar el tratamiento de cada paciente con asma grave, se clasifican en fenotipo de inflamación eosinofílica y no eosinofílica. El asma eosinofílica está mediada principalmente por citocinas de perfil Th2; la IL-4, IL-5 e IL-13 en comparación con el fenotipo no eosinofílico que con frecuencia es de inicio tardío y está asociado con IL-17.⁷

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que se une a la subunidad alfa del receptor de interleucina-4 (IL-4R) e interleucina-13 (IL-13R α 1).⁸ Inicialmente se empleó en pacientes con dermatitis atópica, la cual se caracteriza por ser inflamación crónica de la piel con lesiones eccematosas y prurito intenso asociado con disfunción de la barrera epitelial y desregulación inmunológica mediada por citocinas inflamatorias tipo Th2.⁹

Los estudios de dupilumab en dermatitis atópica como LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 1 y LIBERTY AD CHRONOS revelaron eficacia en la mejoría de los síntomas, signos y calidad de vida de los pacientes, mostrando un perfil seguro y favorable por 16 semanas (SOLO 1 y SOLO 2) y 52 semanas (CHRONOS) en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave con inadecuada respuesta a medicamentos tópicos.¹⁰

Se utilizó en pacientes con dermatitis atópica, y fue autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2017, posteriormente se iniciaron estudios en pacientes con asma grave, siendo aprobado en 2018 para su uso en pacientes con asma e inflamación eosinofílica.¹¹

Una proporción significativa de pacientes con asma moderada a grave continúan con mal control de sus síntomas y desarrollan exacerbaciones a pesar de la combinación de tratamiento con altas dosis de esteroide inhalado, cerca de la mitad de pacientes tendrán infla-

mación de la vía aérea refractaria al tratamiento con esteroides inhalados.

Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados de dupilumab en pacientes con asma descontrolada demostró mejoría en el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1), mejoría en la calidad de vida y disminución de 87% en exacerbaciones en comparación con grupo placebo.^{12,13}

Aproximadamente 45% de pacientes con asma grave usan glucocorticoides sistémicos para control de la enfermedad y prevenir exacerbaciones; sin embargo, al no ser selectivos tienen diversos efectos adversos. En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de 210 pacientes el tratamiento con dupilumab logró una reducción de 70.1% en uso de glucocorticoides, 80% de los pacientes redujeron 50% la dosis del glucocorticoide y 48% suspendieron su uso.¹⁴⁻¹⁶

El empleo de dupilumab a las 24 semanas en comparación con placebo ha mostrado mejoría significativa en el puntaje ACQ-5, síntomas matutinos, nocturnos y aumento de la calidad de vida medida por AQLQ.^{4,17}

Con la finalidad de homologar criterios para el uso de dupilumab en pacientes con asma grave, la guía de biológicos por la EAACI establece su uso en pacientes mayores de 17 años, eosinofilia periférica > 150 y/o FeNO > 20 ppb (partes por billón), pacientes con uso de esteroide sistémico o dosis altas de corticosteroide inhalado.¹⁸

En general es bien tolerado y se han observado pocos efectos secundarios como reacciones locales (16.8%), infecciones de vía aérea superior, cefalea y eosinofilia (4.1%).¹⁹ Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en menos de 1% de los pacientes. Dupilumab tiene riesgo de presentar eosinofilia, que puede conducir a condiciones serias como neumonía eosinofílica o vasculitis, aunque han sido reportes aislados, no ha sido significativo el incremento en la incidencia de eosinofilia severa.

Los aumentos transitorios en los recuentos de eosinófilos con el tratamiento con dupilumab no afectaron la eficacia y rara vez presentaron consecuencias clínicas.²⁰

Y su empleo no ha sido estudiado en pacientes embarazadas o en lactancia materna.²¹

En un meta análisis en donde se compara la eficacia de mepolizumab, benralizumab y dupilumab en asma grave eosinofílica, se describe que el dupilumab disminuye la exacerbaciones anuales en un 0.32 comparado con placebo 0.23, mejoría en FEV 1 de 230 ml.²²

En el estudio QUEST en donde se enrolaron 1920 pacientes, de los cuales 1039 (55%) ten tenían obstrucción persistente del flujo aéreo, de los cuales presentaron mejoría dupilumab versus placebo mejoró la probabilidad de revertir la obstrucción del flujo aéreo y redujo significativamente las exacerbaciones graves en un 75% en pacientes con obstrucción persistente de la vía aérea. Por lo tanto en

pacientes con asma moderada a grave no controlada, el tratamiento con dupilumab facilita la reversión del estado de pacientes con obstrucción persistente de la vía aérea.²³

PRESENTACIÓN DEL CASO

En este estudio observacional se incluyeron pacientes con diagnóstico de asma grave con inflamación tipo 2 y/o eosinofílica que cumplieran con las siguientes características iniciales: tratados con dosis altas de corticosteroides más un segundo controlador, que en el último año han tenido dos o más exacerbaciones clínicamente relevantes y en quienes se documenta ≥ 150 eosinófilos/ μ L en sangre periférica al momento de la evaluación o ≥ 300 eosinófilos/ μ L en sangre periférica en los últimos 12 meses, criterios GINA 2019.

La respuesta del asma se evaluó a los 12 meses del inicio del tratamiento con Dupilumab con reducción en el número de exacerbaciones por año, disminución en la dosis de corticosteroides inhalados, mejoría en los cuestionarios de examen de control de asma (ACT), reducción en la necesidad de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento, mejoría en el FEV1, reducción en esteroides inhalados y exacerbaciones.

Se incluyeron tres pacientes con las características mencionadas, a los cuales se les citó en el servicio de alergia e inmunología clínica para la aplicación supervisada del medicamento, previo consentimiento informado. La vía de administración es subcutánea de dupilumab 300 mg cada 15 días.

A continuación se hace una breve mención de cada uno de los pacientes incluidos.

Caso 1

Paciente femenino de 17 años de edad, dos hermanos con asma. Padecimiento actual: inició a los cuatro años de edad con tos seca, en ocasiones húmeda, de predominio nocturno, más de tres veces por semana así como la presencia de sibilancias, en número de dos en un año, no asociada a cuadro catarral, se manejaba con β_2 de acción corta con mejoría de los síntomas respiratorios. A los seis años fue referida al servicio de alergia e inmunología clínica integrando diagnóstico de rinitis alérgica y asma no controlada, se realizaron paraclínicos con inmunoglobulina E (IgE) de 542 UI/mL, eosinófilos en 230 cél., espirometría con reversibilidad de 12% con broncodilatador y pruebas cutáneas positivas a *dermatophagoides farinae* y *dermatophagoides pteronyssinus*, se inició tratamiento con budesónida 160/formoterol 4.5, salbutamol en caso necesario, montelukast 5 mg cada 24 horas e inmunoterapia específica para alérgeno *dermatophagoides* mezcla.

A pesar del tratamiento presentó crisis de asma, se verifica técnica de aplicación, se ajusta esteroide inhalado

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes con asma grave.

Paciente, (sexo)	Edad	IMC	ICS (dosis)	Ciclos de OCS en el último año	Segundo controlador	Número de EoS al ingreso	IgE UI/mL	Atopia (PC positivas o IgE específicas)	ACT (pts.)	ACQ-5	Exacerbaciones en el último año	FeNO	Tx previo con biológico
1 (Femenino)	17	20.1	Budesónida 500 μ g c/12 h	3	Formoterol 9 μ g/12 h	240	104.8	Sí	8	3.4	3	13	Omalizumab del 2011 al 2019
2 (Femenino)	21	19.0	Budesónida 400 μ g c/12 h	2	Formoterol 9 μ g c/12 h + tiotropio	980	92.2	Sí	12	2	3	102	No
3 (Femenino)	16	19.2	Budesónida 1,000 μ g/12 h	3	Formoterol 9 μ c/12 h Tiotropio	560	572	Sí	5	4	5	140	Omalizumab 150 mg/mes dividido en 2 aplicación 2017 al 2020

IMC = índice de masa corporal. ICS = corticosteroide inhalado. OCS = corticosteroide sistémico. EoS = eosinófilos. IgE = inmunoglobulina E. PC positivas = pruebas cutáneas positivas. ACT = prueba de control del asma. ACQ-5 = cuestionario del control del asma-5. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico. Tx = tratamiento.

y betabloqueador de acción prolongada (ICS/LABA) a budesónida 320/formoterol 9, así como un ciclo de prednisona 1 mg/kg/día. Por mala respuesta al tratamiento se inició anticuerpo monoclonal anti-IgE 300 mg subcutáneo cada 30 días con adecuada tolerancia. Estuvo libre de crisis de asma con examen de control de asma (ACT) en 25, permitiendo disminución de budesónida 160/formoterol 4.5 ICS/LABA continuando con inmunoterapia específica dermatophagoides mezcla.

Un año después presenta nueva crisis de asma requiriendo ciclo corto de esteroide sistémico, y se incrementó la dosis de CSI/LABA a 320 µg/formoterol 9.

En este año se mantuvo asintomática con espirometría sin respuesta significativa al broncodilatador, se disminuyó el omalizumab 150 mg cada 30 días y el ICS a dosis baja. Los dos años siguientes presentó una crisis por año, ameritando nuevos ciclos de esteroides y nuevo incremento de ICS/LABA. Estuvo por tres años con buena respuesta a biológico, pero en estos años de aplicación de biológico presentó rash generalizado y angioedema, por lo que se suspendió la aplicación de omalizumab y se realizó reabordaje. Durante la espera de llegada a México de dupilumab presentó tres crisis de asma.

Se repiten paraclínicos con IgE 104.8 UI/mL y eosinófilos 240 cél., las pruebas cutáneas continuaban con sensibilización a *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus* y espirometría con obstrucción leve; se realizó la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) 13 ppb, por este motivo se decidió el inicio de dupilumab, ya que persistía con crisis de asma en número de tres años y había presentado rash con la aplicación de omalizumab. Después del inicio de dupilumab presentó una crisis de asma al disminuir el corticoesteroide inhalado, posteriormente a los 12 meses de la aplicación del biológico, con una espirometría normal sin respuesta significativa al broncodilatador, se logró la disminución de esteroide inhalado 40%. (Tablas 1 y 2).

Caso 2

Paciente femenino de 21 años de edad con antecedente de infecciones recurrentes desde los 10 años, por lo que se realizó amigdalectomía. Fue valorada por primera vez en el servicio de alergia e inmunología a los 15 años de edad con síntomas nasales moderados persistentes con paraclínicos, pruebas cutáneas de alergia con sensibilización a *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, IgE 120 UI/mL y eosinófilos 230 cél. Se inició inmunoterapia alérgeno específica sublingual con *dermatophagoides* mezcla, antihistamínico, esteroide nasal con buena evolución clínica por 12 meses. Después de 12 meses con apego irregular a la inmunoterapia inició con disnea de medianos esfuerzos, por ello se inició esteroide inhalado budesónida 200 µg cada 12 horas, se cambió

a inmunoterapia subcutánea con una espirometría con obstrucción leve.

Dentro de su evolución persistió con eventos de tos, catalogada por clínica como asma parcialmente controlada, por esta razón se incrementa la dosis del ICS/LABA y se agrega antileucotrieno (LTRA), nuevo ciclo de esteroide vía oral. Se mantuvo controlada durante un año más y posteriormente con historia de tres nuevas crisis de asma con uso de esteroide sistémico, iniciando protocolo de asma grave con los siguientes estudios IgE 98.2 UI/mL, eosinófilos 980 cél., las pruebas cutáneas continuaban con sensibilización a *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, *Phleum pratense*, *quercus robur* y se realizó la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) 102 ppb, por lo que se inició dupilumab 300 mg/2 mL cada 15 días de manera subcutánea.

Espirometría a los 12 meses del inicio del biológico sin respuesta significativa al broncodilatador con ACT 25, se baja la dosis de terapia inhalada a budesónida 200 µg cada 12 horas una inhalación, dupilumab 300 mg cada 30 días subcutánea (Tablas 1 y 2).

Caso 3

Paciente femenino de 16 años de edad con antecedente de infecciones de vías aéreas recurrentes, por lo que se realizó amigdalectomía con poca mejoría, ya que presentó una evolución de cinco años con tos más de dos veces por semana, motivo por el que fue referida al servicio de alergia e inmunología clínica a los 11 años de edad con antecedente de cinco años con tos más de dos veces por semana, no cianozante ni disneizante. Se realizaron pruebas cutáneas siendo positivas a *dermatophagoides farinae* y *dermatophagoides pteronyssinus*, IgE 1410 UI/mL y eosinófilos 460 céls. No puede realizar la espirometría, y se inició budesónida 160 µg/formoterol 4.5 cada 12 horas, antileucotrieno (LTRA), inmunoterapia alérgeno específica *dermatophagoides* mezcla.

Dentro de su evolución persistió con eventos de tos catalogados por clínica como asma parcialmente controlada, motivo por el que se incrementa la dosis del ICS/LABA y se agrega tiotropio con ocho crisis de asma en un año. Se inició tratamiento con omalizumab 150 mg cada 30 días de manera subcutánea, pero presentó cefalea intensa, por lo que se decidió premedicación de paracetamol, pero aun así persistió con cefalea, se ajusta dosis de omalizumab 75 mg cada 15 días de manera subcutánea con un control parcial durante dos años de biológico (en México sólo se contaba con omalizumab), motivo por el que se realizó abordaje para realizar cambio de biológico con los siguientes paraclínicos: IgE 572 UI/mL, eós. 560 céls., pruebas cutáneas con sensibilización *dermatophagoides farinae* y *dermatophagoides pteronyssinus*, tomografía pulmonar sin

Tabla 2: Valores relevantes al inicio y a los 12 meses posteriores a la aplicación de Dupilumab.

Paciente	ACT*	ACT†	ACQ5*	ACQ5†	Espirometría (junio 2020)	Espirometría (junio 2021)	FeNO	Exacerbaciones*	Exacerbaciones†	CSI*	CSI†
1	8	16	3.4	0.8	Basal CVF (1,800 mL y 91% predicho), VEF1 (1,200 mL y 70% predicho), VEF1/CVF 0.67 PEF 9,300 mL/s Post-BD VEF1 1,410 mL Reversibilidad 17% + 210 mL	Basal CVF (4,310 mL y 140% predicho), VEF1 (3,570 mL y 130% predicho), VEF1/CVF 0.88 PEF 7,580 mL/s Post-BD VEF1 3,680 mL Reversibilidad 3% + 110 mL	16	3	1	1,000 µg	
2	12	24	2	0.8	Basal CVF (3,050 mL y 73% predicho), VEF1 (2,300 mL y 73% predicho), VEF1/CVF 0.75 PEF 3,820 mL/s Post-BD VEF1 2,610 mL Reversibilidad 13% + 310 mL	Basal CVF (3,640 mL y 114% predicho), VEF1 (2,990 mL y 106% predicho), VEF1/CVF 0.91 PEF 8,130 mL/s Post-BD VEF1 3,090 mL Reversibilidad 3% + 100 mL	23	3	0	800 µg	
3	5	25	4	0.8	Basal CVF (2,360 mL y 84% predicho), VEF1 (1,720 mL y 70% predicho), VEF1/CVF 0.73 PEF 3,120 mL/s Post-BD VEF1 1,910 mL Reversibilidad 11% + 190 mL	Basal CVF (4,160 mL y 140% predicho), VEF1 (3,810 mL y 144% predicho), VEF1/CVF 0.100 PEF 5,760 mL/s Post-BD VEF1 3,889 mL Reversibilidad 3% + 79 mL	16	5	0	1,000 µg	
											400 µg

ACT = prueba de control del asma. ACQ-5 = cuestionario del control del asma-5. CSI = corticosteroides inhalados. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico. CVF = capacidad vital forzada. PEF = flujo espiratorio máximo. Post-BD = postbroncodilatador. VEF1 = volumen espiratorio forzado el primer segundo.

* Antes de aplicación de dupilumab. † Después de aplicación de dupilumab.

alteraciones, FeNO en 140 ppb. Se inició primera aplicación de dupilumab en junio de 2020 con mejoría a los 12 meses de aplicación, libre de exacerbaciones ACT 25, se baja la dosis de terapia inhalada a budesónida 400 µg cada 12 horas una inhalación, dupilumab 300 mg/2 mL cada 15 días vía subcutánea (Tablas 1 y 2).

DISCUSIÓN

Se incluyó un total de tres pacientes femeninos, quienes fueron tratadas con dupilumab, a los 12 meses de tratamiento se reevaluaron encontrando una mejoría en promedio de 13 puntos en la prueba de control del asma (ACT), 66.6% de las pacientes lograron un ACT \geq 20. En el cuestionario del control del asma-5 (ACQ-5) se observó una disminución en la puntuación de 2.3 puntos en promedio. A los 12 meses dupilumab disminuyó el número de exacerbaciones en promedio 90.9% con respecto a la basal y 75% de las pacientes no presentaron ninguna exacerbación durante el año de tratamiento. También hubo una reducción en el porcentaje del uso de esteroides sistémicos con respecto al basal de 100 y 33.3% de las pacientes no utilizaron ciclos de esteroides durante la administración de dupilumab en el año de tratamiento. Se encontró una mejoría FEV1 prebroncodilatador a los 12 meses de tratamiento y 66.7% de las pacientes lograron obtener un FEV1 por arriba de 90% de su predicho de acuerdo con edad y sexo. Ninguna de las pacientes presentó efectos adversos asociados al fármaco.

CONCLUSIÓN

En pacientes con asma grave no controlada con fenotipo T2 y/o eosinofílico, este estudio confirma la eficacia y seguridad de dupilumab en vida real disminuyendo exacerbaciones, uso de ciclos de corticoesteroide oral (CEO), mejorando el control, y la función pulmonar en pacientes con asma grave eosinofílica, sin documentarse hasta el momento efectos adversos relacionados con su administración a 12 meses. Además pudimos documentar que las pacientes que migraron a tratamiento dupilumab presentaron disminución en el número de exacerbaciones, reducción en la cantidad de ICS/LABA así como mejoría en la función respiratoria.

REFERENCIAS

1. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (26): 2486-2496.
2. Opina MT, Moore WC. Phenotype-driven therapeutics in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17 (2): 10.
3. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017; 377 (10): 965-976.
4. Rathinam KK, Abraham JJ, Vijayakumar TM. Dupilumab in the treatment of moderate to severe asthma: an evidence-based review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2019; 91: 45-51.
5. Katial RK, Bensch GW, Busse WW et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (2S): S1-S14.
6. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019; 46 :101332.
7. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18 (Suppl 2): s36-s40.
8. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50 (1): 5-14.
9. Worm M, Simpson EL, Thaci D et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (2): 131-143.
10. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020; 182 (5): 1120-1135.
11. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (1): 44-56.
12. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res*. 2019; 20 (1): 108.
13. Brooks GD. Updated evaluation of dupilumab in the treatment of asthma: patient selection and reported outcomes. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 181-187.
14. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (26): 2475-2485.
15. Deeks ED. Dupilumab: a review in moderate to severe asthma. *Drugs*. 2019; 79 (17): 1885-1895.
16. Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 59 (2): 195-207.
17. Corren J, Castro M, Chanez P et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122 (1): 41-49.e2.
18. Agache I, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14-44.
19. Lo R, McGhee S. Is dupilumab effective in treating uncontrolled moderate-to-severe asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (5): 1705-1706.
20. Wechsler ME, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J All Clin Immunol Pract*. 2022;10:2695-709
21. Barry K, Gorelik D. Dupilumab (dupixent) for asthma. *Am Fam Physician*. 2020; 101 (4): 244-245.
22. Akenroye A, et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150(5): 1097-1105.
23. Hanania NA et al. Efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma and persistent airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 (130) : 206-214