

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-208/V1/15122023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en el tratamiento del prurigo nodular (PN) de moderado a grave en pacientes candidatos a tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 15 de diciembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Dupilumab (Dupixent®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia (11,17,18,19).....	3
Ensayo de fase III EFC16460 (PRIME2).....	5
Ensayo de fase III EFC16459 (PRIME).....	8
Seguridad (11,17).....	11
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	13
Evaluaciones por otros organismos.....	14
Valoración del beneficio clínico.....	14
Discusión.....	15
Conclusión.....	17
Abreviaturas.....	18
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20
Referencias.....	25

Introducción

El prurigo nodular (PN), también conocido como prurigo nodular crónico, es una dermatosis pruriginosa crónica en áreas simétricamente distribuidas principalmente en tronco y extremidades que se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones pruriginosas (localizadas o generalizadas), en forma de pápulas o nódulos cutáneos a veces ulcerados o hiperqueratósicos asociados a hiperplasia epidérmica irregular con hipergranulosis, prurito crónico (prurito \geq 6 semanas) y una historia y/o signo de rascado prolongado (1,2). En las lesiones pruriginosas hay una hiperplasia de las terminaciones nerviosas en la dermis papilar que parece ser debida a un incremento de la actividad inflamatoria local, promovida por algunas sustancias proinflamatorias secretadas por esas terminaciones (3). Estas



incluyen tanto citocinas (IL-4, IL-13, IL-31 e IL-22) como neuropéptidos (sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina) (4).

La causa del PN es desconocida. Se ha asociado a numerosas patologías subyacentes: dermatológica (principalmente dermatitis atópica), sistémica (insuficiencia hepática, renal, infecciones), neurológica, psiquiátrica y tumoral (5,6,7,8), siendo en la mayoría de casos multifactorial (9). La mediana de edad al diagnóstico es >50 años y rara vez se manifiesta en niños, y aunque afecta a ambos sexos, existe un predominio femenino, y es más frecuente en la raza negra (10).

El PN es una enfermedad con datos de incidencia y prevalencia limitados (7). Un estudio europeo reciente en una población alemana encontró una tasa de incidencia global de PN del 0,1%. Se ha estimado que la prevalencia en Polonia es de 6,52 casos por cada 100.000 individuos (11).

Los objetivos principales son tratar la causa subyacente si está presente, detener el ciclo de picor-rascado, disminuir el prurito, las lesiones y la inflamación de la piel, así como curar las lesiones nodulares y mejorar la calidad de vida de los pacientes (3,5,6,12). En general, en el tratamiento del PN se recomiendan terapias basadas en la edad del paciente, la enfermedad subyacente, las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, el deterioro de la calidad de vida y los efectos secundarios esperados del tratamiento.

Las opciones de tratamiento se basan en la utilización de corticoides tópicos (TCS) de potencia moderada o muy alta y los inhibidores de la calcineurina tópicos (TCI) (pimecrolimus, tacrolimus), solos o en combinación, la capsaicina y los anestésicos. Las lociones antipruriginosas como mentol o fenol y preparaciones emolientes se utilizan para aliviar la xerosis (3,12,13). Otros tratamientos que se han utilizado, con resultados poco consistentes, son las inyecciones intralesionales de corticosteroides, crioterapia y fototerapia (12). En pacientes con PN grave sin respuesta o refractarios al tratamiento tópico se ha utilizado tratamiento sistémico con agentes neuromoduladores (gabapentinoides: gabapentina, pregabalina), antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, fluoxetina y sertralina) o antagonistas de los receptores opioides μ (naltrexona), e inmunosupresores sistémicos (corticoides orales, ciclosporina, metotrexato) e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) (12,13,14) si bien, no tienen indicación autorizada en ficha técnica, y presentan escasa evidencia y con efectos secundarios que limitan su uso (15,16). Dupilumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13), es el primer tratamiento específicamente autorizado en pacientes con PN de moderado a grave candidatos a terapia sistémica.

Dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab (Dupixent®) ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con prurigo nodular de moderado a grave que son candidatos para terapia sistémica. Dupilumab también está autorizado en dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y esofagitis eosinofílica (11). La indicación en PN es objeto de este informe.

Dupilumab se presenta como solución inyectable de 300 mg en jeringa precargada y pluma precargada para la indicación en PN.

La dosis recomendada de dupilumab en pacientes adultos con PN es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas (C2S) por vía subcutánea. Los datos de ensayos clínicos en PN están disponibles para pacientes tratados hasta 24 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para el PN. Dupilumab se puede usar con o sin corticosteroides tópicos. No hay suficiente información en pacientes con insuficiencia renal grave, en pacientes con insuficiencia hepática ni en mujeres embarazadas. Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna, por tanto, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (11).

Farmacología

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la IL-4 y la IL-13, implicadas en la inflamación tipo 2 presente en el PN. 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 (IL4R α /IL-13R α). El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 disminuye muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2 (11).

La biodisponibilidad de dupilumab tras su administración por vía subcutánea es del 61-64% y el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero (tm α x) es de 3-7 días. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg C2S.

Eficacia (11,17,18,19)

Los datos de eficacia en los que se basa la autorización de dupilumab en pacientes adultos con PN de moderado a grave, proceden de dos ensayos clínicos de fase III EFC16459 (LIBERTY-PN PRIME) y EFC16460 (LIBERTY-PN PRIME2). Los dos estudios tienen el mismo diseño, son multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos. Los dos estudios evaluaron la eficacia y la seguridad de dupilumab con o sin terapias tópicas concomitantes durante 24 semanas. No se realizaron estudios de dosis-respuesta.

En los dos estudios (PRIME y PRIME2), los pacientes recibieron una dosis de 600 mg de dupilumab por vía subcutánea el día 1, seguidos de 300 mg C2S durante 24 semanas, o placebo equivalente, y un seguimiento posterior de 12 semanas. Ambos estudios incluyeron pacientes \geq 18 años con PN de moderado a grave, no controlado adecuadamente con terapias tópicas o cuando estas terapias no se aconsejaban. Se definió PN de moderado a grave como prurito grave con un WI-NRS \geq 7 (Escala de valoración numérica del peor picor, *Worst-Itch Numeric Rating Scale*, por sus siglas en inglés, escala de 0 a 10, donde 10 indica la mayor gravedad) y al menos 20 lesiones nodulares. Se excluyeron pacientes con enfermedades cutáneas distintas del PN, pacientes con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave en los 6 meses previos, pacientes con DA grave activa, pacientes con PN secundario a medicamentos o a otras condiciones médicas como neuropatía o enfermedad psiquiátrica, pacientes con infecciones agudas o crónicas activas que hubiese requerido tratamiento en las 2 semanas previas (excepto infección por VIH), pacientes con enfermedad(es) grave(s) concomitante(s) mal controladas.

En los estudios se permitió continuar el tratamiento con TCS de media y baja potencia o TCI a los pacientes con un régimen estable en las 2 semanas previas a la aleatorización. Para los pacientes en tratamiento con regímenes estables de TCS de alta potencia, estos se sustituyeron por otros de potencia media, aunque se permitió la terapia de rescate con TCS/TCI de alta potencia.

Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o con datos no disponibles para evaluar la eficacia de dupilumab se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento. El fracaso al tratamiento con TCS de potencia media a muy alta se consideró en aquellos pacientes que no alcanzaron la remisión ni pudieron mantener baja actividad de la enfermedad con un régimen diario de TCS de potencia media a muy alta (\pm TCI según corresponda) durante al menos 14 días o la duración máxima recomendada del tratamiento, lo que fuera más corto.

Hasta un 60% de los pacientes reclutados, podían tener antecedentes de atopía (definida como antecedentes médicos de DA, rinitis/rinoconjuntivitis alérgica, asma o alergia alimentaria) y de estos, hasta un 10% podían tener DA leve activa. Los pacientes debían haber recibido una dosis estable de emoliente tópico (humectante) una o dos veces al día durante al menos 5 de 7 días consecutivos inmediatamente antes del día 1 y durante la duración del estudio hasta la semana 36 (24 semanas de tratamiento + 12 semanas de seguimiento).

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con mejoría (reducción) clínicamente significativa del picor a las 12 semanas en el estudio PRIME2 y a las 24 semanas en el estudio PRIME, medida por una reducción en WI-

NRS ≥ 4 puntos. En el estudio PRIME2, la proporción de pacientes con reducción ≥ 4 puntos en WI-NRS a las 24 semanas fue una variable secundaria. Otras variables secundarias en ambos estudios (PRIME y PRIME2) fueron: la proporción de pacientes con piel aclarada o casi aclarada de las lesiones a las 24 semanas, medida mediante una puntuación de 0 o 1 en la escala de 0 a 4 de la evaluación global del investigador de la fase/estadio de PN (IGA PN-S, por sus siglas en inglés, *Investigator's Global Assessment PN-Stage*), la proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal hasta la semana 24 y una IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24, la proporción de cambio desde el momento basal en la WI-NRS en la semana 24, el porcentaje de pacientes que logran un cambio en la puntuación del índice de calidad de vida dermatológica (DLQI, por sus siglas en inglés, *Dermatology Life Quality Index*) desde el momento basal en la semana 24 (de 0 o 1). Otras variables secundarias fueron la proporción de pacientes que logran un cambio desde el momento basal en el dolor en la piel-NRS en la semana 24 y la proporción de pacientes que logran un cambio en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) en la semana 24.

El análisis de las variables fue jerarquizado, empezando por la variable principal de cada estudio y siguiendo con las secundarias.

Ambos estudios planificaron aleatorizar 150 pacientes (75 pacientes por grupo de tratamiento), para obtener un poder del 90% y detectar una diferencia del 28% entre dupilumab y placebo en el nivel de significación bilateral de 0,05. Se planificó realizar el análisis primario con la prueba Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada por antecedentes de atopía (sí o no), uso estable de TCS/TCl (sí o no) y región (países combinados) y covariable del uso inicial de antidepresivos (sí o no). Se planificó un análisis de subgrupos que excluyera a los participantes con un diagnóstico actual de DA. No se planificaron análisis intermedios.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Hubo una enmienda al protocolo del estudio PRIME2 y 3 enmiendas al protocolo del estudio PRIME. La enmienda 01 (20 de mayo de 2020) para el estudio PRIME2 y PRIME incluyó un nuevo criterio de valoración secundario clave relacionado con la lesión (proporción de pacientes con IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24).

Es de destacar que, dentro de la modificación 03 (21 de octubre de 2021), el momento de evaluación de la variable principal del estudio PRIME se modificó de la semana 12 a la semana 24 teniendo en cuenta los datos de eficacia observados en el estudio PRIME2.

Se produjeron desviaciones importantes o críticas del protocolo en 11 (14,1%) y 13 (17,3%) pacientes del grupo de dupilumab y en 22 (26,8%) y 17 (22,4%) pacientes del grupo de placebo en los estudios PRIME2 y PRIME, respectivamente. La mayoría de las desviaciones estaban relacionadas con el procedimiento de consentimiento informado (7 en cada estudio), con los criterios de inclusión/exclusión (11 en PRIME2 y 4 en PRIME), con los procedimientos de evaluación (7 en PRIME2 y 10 en PRIME) y con la terapia concomitante (8 en PRIME2 y 4 en PRIME).

Se aleatorizaron en total 311 pacientes en los dos estudios (PRIME y PRIME2) en una proporción de 1:1 a recibir dupilumab o placebo.

Las características basales fueron uniformes en los dos estudios. La edad media fue de 49,5 años (18 a 80 años), la mediana del peso fue de 71,3 kg, el 65,3% de los pacientes eran mujeres, el 56,6% de raza blanca, el 6,1% de raza negra y el 34,1% asiáticos. Al inicio del estudio, la WI-NRS media fue de 8,5, un 66,3% tenía de 20 a 100 nódulos (PN moderado) y el 33,7% tenía más de 100 nódulos (PN grave), un 99,7% había usado tratamientos tópicos previos para el PN (98,4% TCS; 11,3% TCl) y un 66,2% tratamientos sistémicos previos (53,1% antihistamínicos; 20,6% inmunosupresores no esteroideos; 17,4% corticoides sistémicos; 8,4% antidepresivos). El 43,4% tenía antecedentes de atopía (11).

Los análisis de subgrupos se especificaron previamente para antecedentes documentados de atopía (sí o no), grupo de edad, sexo, región. Se planificó un análisis de subgrupos que excluyera a los participantes con un diagnóstico

actual de DA. Los efectos del tratamiento en los subgrupos (edad, sexo, con o sin antecedentes médicos de atopia y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en PRIME2 y PRIME fueron consistentes con los resultados en la población global del estudio.

A continuación, se describen los resultados de los estudios pivotaes de fase III (PRIME2 y PRIME). Los resultados de las principales variables de eficacia de los 2 estudios pivotaes se muestran en las tablas 1 (PRIME2) y 2 (PRIME). En la tabla A del anexo se muestran los resultados de las variables primaria y secundarias de los estudios PRIME y PRIME2 y en la tabla B se muestran los resultados de la población agrupada de pacientes de los dos estudios (PRIME+PRIME2).

Ensayo de fase III EFC16460 (PRIME2)

Se aleatorizaron (1:1) 160 pacientes, 78 en el grupo de dupilumab y 82 en el grupo de placebo. A fecha de corte de datos, 132 (82,5%) pacientes habían completado el periodo de tratamiento de 24 semanas, 55 (34,4%) continuaban en el período de seguimiento del estudio y 29 (18,1%) había interrumpido el estudio. Dos pacientes del grupo de placebo suspendieron el tratamiento por efectos adversos (EA), uno por infección por VIH y otro por neurodermatitis.

Las características demográficas y de la enfermedad fueron: edad media de 46,1 años, un 43,6% de los pacientes tenía antecedentes de atopia en el grupo de dupilumab (2,6% con DA leve activa) y un 48,8% en el grupo de placebo (6,1% con DA leve activa). El 56,3% de los pacientes estaba con un régimen estable de TCS/TCl al inicio del estudio. La puntuación media de WI-NRS al inicio del estudio fue de 8,5 (rango de escala: 0 a 10, donde 10 indica el peor picor imaginable). El 61,6% y el 38,4% de los pacientes tenían una puntuación IGA PN-S de 3 ("moderada") o 4 ("grave"), respectivamente. La mayoría de los pacientes (157 [98,1%]) clasificaron la gravedad de su enfermedad como "moderada" o "grave" al inicio, según lo medido por PGIS (PGIS: *participant global impression of severity*).

En cuanto a los antecedentes médicos de los pacientes, 134 (43,4%) pacientes (66 [43,4%] en el grupo de dupilumab y 68 [43,3%] en el grupo de placebo) tenían antecedentes de comorbilidad atópica (DA, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, asma, alergia alimentaria y esofagitis eosinofílica). El 99,7% de los pacientes había recibido previamente medicamentos tópicos y el 66,7% medicamentos sistémicos para el PN. Los tratamientos previos más frecuentes para el tratamiento del PN que habían recibido los pacientes fueron: emolientes y protectores (39,2%), propionato de clobetasol (29,8%), furoato de mometasona (23,0%), clobetasol (15,5%), dipropionato de betametasona (13,9%), clorhidrato de hidroxizina y aceponato de metilprednisolona (11,3% cada uno) y valerato de betametasona (11,0%). El 98,4% había utilizado TCS, el 53,4% antihistamínicos, 20,7% inmunosupresores no esteroideos sistémicos, el 8,4% antidepresivos, el 2,6% gabapentinoides, un 2,3% antagonistas de los receptores de opioides. La fototerapia (8,1%) fue el procedimiento previo informado con mayor frecuencia. Todos los pacientes recibieron al menos una medicación concomitante durante el estudio. Hubo 7 (4,6%) pacientes en el grupo de dupilumab y 22 (14,0%) en el grupo de placebo que utilizaron medicamentos concomitantes no permitidos en el estudio. Los TCS de alta potencia o superpotentes se administraron como medicamentos de rescate en el 7,2% de los pacientes del grupo de dupilumab y en el 21,7% del grupo de placebo.

Los principales resultados de eficacia del estudio PRIME2 se presentan en la tabla 1 y figuras 1 y 2.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo PRIME2 (I1).

Variables de eficacia	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg C2S (N=78)	Diferencia (IC 95%) para dupilumab vs. placebo
Variable principal de eficacia			
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 12 ^a	22.0%	37.2%	16.8% (2.34, 31.16) Valor-p=0.0216
Variables secundarias			
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal hasta la semana 24 en la población ITT	19.5%	57.7%	42.6% (29.06, 56.08) Valor-p<0.0001
Proporción de pacientes con IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 ^a	15.9%	44.9%	30.8% (16.37, 45.22) Valor-p<0.0001
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal hasta la semana 24 y una IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 ^a	8.5%	32.1%	25.5% (13.09, 37.86)
% de cambio desde el momento basal en la WI-NRS en la semana 24 (EE)	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)
Cambio desde el momento basal en DLQI en la semana 24 (EE)	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)
Cambio desde el momento basal en el dolor en la piel-NRS en la semana 24 (EE) ^b	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)
Cambio desde el momento basal en HADS en la semana 24 (EE) ^b	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)

Abreviaturas: C2S = cada 2 semanas; DLQI (Dermatology Life Quality Index) = índice de calidad de vida en dermatología; EE = error estándar; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale): escala de ansiedad y depresión hospitalaria; IC = intervalo de confianza; IGA PN-S (Investigator's Global Assessment PN-Stage) = evaluación global del investigador de la fase/estadio del PN; WI-NRS (Worst-Itch Numeric Rating Scale) = escala de valoración numérica del peor picor.

a. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

b. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o que lo interrumpieron debido a la falta de eficacia se imputaron utilizando la peor observación realizada; otros datos no disponibles se imputaron mediante imputación múltiple.

Nota: Una puntuación baja indica un buen resultado para WI-NRS (rango 0-10), IGA PN-S (rango 0-4), DLQI (rango 0-30) y puntaje total HADS (rango 0-42). IGA de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel").

La proporción de pacientes con una mejora (reducción) en el promedio semanal de WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el inicio hasta la semana 12 (variable principal) fue mayor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (37,2% vs. 22,0%; $p=0,0216$). El inicio del cambio desde el momento basal en la WI-NRS, definida como el primer punto temporal en el que la diferencia con respecto a placebo fue y siguió siendo significativa ($p < 0,05$) en la media semanal de la WI-NRS diaria, se observó ya en la semana 3.

Figura 1. Cambio medio porcentual de mínimos cuadrados (MC) desde el momento basal en la WI-NRS hasta la semana 24 en el ensayo PRIME2 (11).

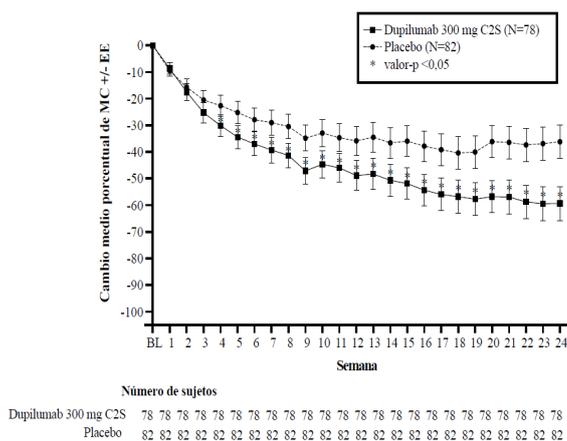
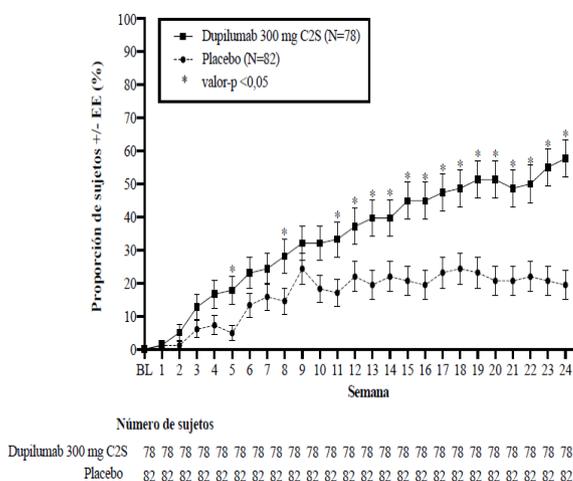


Figura 2. Proporción de pacientes con una mejora en la WI-NRS ≥ 4 a lo largo del tiempo en el ensayo PRIME2 (11).



La proporción de participantes con una mejora (reducción) en el WI-NRS promedio semanal de ≥ 4 puntos desde el inicio hasta la semana 24 (variable secundaria) fue mayor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (57,7% vs. 19,5%), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). La magnitud de la respuesta del picor observada en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo en la semana 24 fue mayor que en la semana 12. La diferencia en la proporción de pacientes con mejora (reducción) en WI-NRS en ≥ 4 puntos a lo largo del tiempo hasta la semana 24 en el grupo de tratamiento aumentó progresivamente con el tiempo y la mayor diferencia se observó en la semana 24.

La proporción de pacientes con una puntuación IGA PN-S 0 ("claro") o 1 ("casi claro") en la semana 24 fue mayor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (44,9% vs. 15,9%, respectivamente; $p < 0,0001$).

En relación al análisis de subgrupos por características demográficas y de enfermedad en la semana 12, el efecto del tratamiento con dupilumab respecto a placebo se observó después de excluir a los participantes con DA leve activa. Hubo un beneficio comparable del tratamiento con dupilumab entre los pacientes atópicos y no atópicos, y entre los pacientes con una puntuación IGA PN-S inicial de 3 ("moderada") y 4 ("grave"). La mayoría de los subgrupos mostraron una mejoría con dupilumab, con la excepción de los pacientes de Europa del Este y aquellos con un peso corporal basal ≥ 90 kg y un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². El efecto del tratamiento con dupilumab numéricamente más bajo observado en la semana 12 en pacientes con un peso corporal basal ≥ 90 kg y con IMC basal ≥ 30 kg/m² no se observó en la semana 24. Las tasas de respuesta agrupadas por peso corporal fueron 69,2% vs. 12,5% para los pacientes con un peso corporal inicial ≥ 90 kg, 40,4% vs. 17,0% para pacientes con un peso corporal inicial ≥ 60 -< 90 kg, y 38,9% vs. 15,4% para los pacientes con un peso corporal inicial < 60 kg. No se observaron interacciones significativas por subgrupos. En el anexo se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la variable principal de eficacia del estudio PRIME2 (figura A).

Ensayo de fase III EFC16459 (PRIME)

Se aleatorizaron (1:1) 151 pacientes, 75 en el grupo de dupilumab y 76 en el grupo de placebo. A fecha de corte de datos, 119 (78,8%) pacientes habían completado el periodo de tratamiento de 24 semanas, 18 (11,9%) continuaban en el periodo de seguimiento del estudio y 14 (9,3%) había interrumpido el estudio. Un paciente suspendió el tratamiento por enfermedad inflamatoria intestinal y otro (1,3%) no recibió tratamiento, ambos en el grupo de placebo.

Las características demográficas y de la enfermedad fueron: edad media de 45,0 años, un 44,0% de los pacientes tenían antecedentes de atopía en el grupo de dupilumab (5,3% con DA leve activa) y un 36,8% en el grupo de placebo (2,6% con DA leve activa). El 60,9% de los pacientes estaba con un régimen estable de TCS/TCI al inicio del estudio. La puntuación media de WI-NRS al inicio del estudio fue de 8,5 (rango de escala: 0 a 10, donde 10 indica el peor picor imaginable) y una puntuación media de IGA PN-S de 3,3 (rango de escala: 0 a 4, donde 4 indica un estadio grave de la enfermedad). El 28,7% de los pacientes tenía una puntuación IGA PN-S de 4 ("grave").

Los principales resultados de eficacia del estudio PRIME se presentan en la tabla 2 y figuras 3 y 4.

Tabla 2. Resultados de las variables primarias y secundarias del estudio PRIME (11).

Estudio PRIME	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg C2S (N=75)	Diferencia (IC 95%) para dupilumab vs. placebo
Variable principal de eficacia			
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 24 ^b	18.4%	60.0%	42.7% (27.76, 57.72) p < 0.0001
Variables secundarias de eficacia			
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 12	15.8% ^a	44.0% ^a	29.2% (14.49, 43.81) ^a
Proporción de pacientes con IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 ^b	18.4%	48.0% ^a	28.3% (13.41, 43.16) p = 0.0004

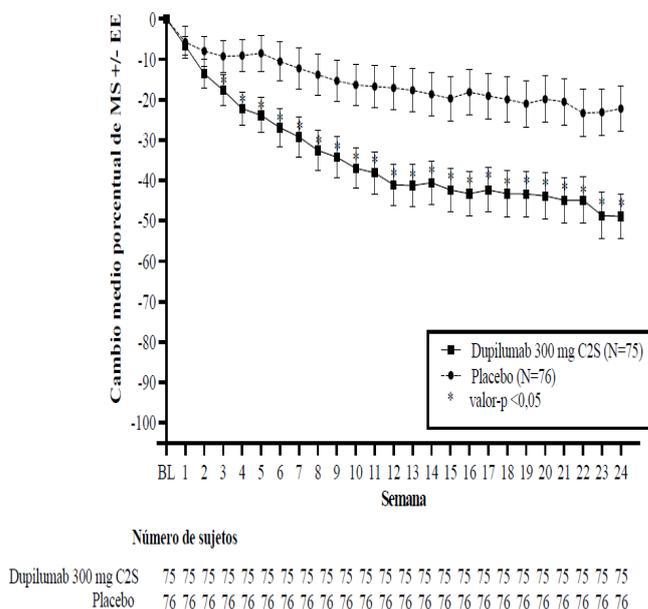
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal hasta la semana 24 y una IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 ^b	9.2%	38.7%	29.6% (16.42, 42.81)
% de cambio desde el momento basal en la WI-NRS en la semana 24 (EE)	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)
Cambio desde el momento basal en DLQI en la semana 24 (EE)	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)
Cambio desde el momento basal en el dolor en la piel-NRS en la semana 24 (EE) ^c	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)
Cambio desde el momento basal en HADS en la semana 24 (EE) ^c	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)

Abreviaturas: C2S = cada 2 semanas; DLQI (Dermatology Life Quality Index) = índice de calidad de vida en dermatología; EE = error estándar; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) = escala de ansiedad y depresión hospitalaria; IC = intervalo de confianza; IGA PN-S (Investigator's Global Assessment PN-Stage) = evaluación global del investigador de la fase/estadio de PN; WI-NRS (Worst-Itch Numeric Rating Scale) = escala de valoración numérica del peor picor.

- No ajustado por multiplicidad en PRIME.
- Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.
- Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o que lo interrumpieron debido a la falta de eficacia se imputaron utilizando la peor observación realizada; otros datos no disponibles se imputaron mediante imputación múltiple.

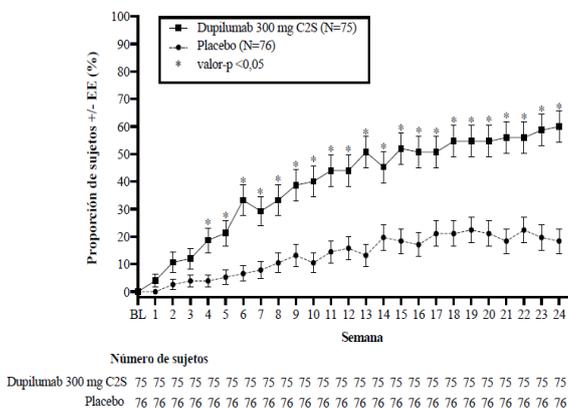
La proporción de pacientes con una mejora (reducción) en el promedio semanal de WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el inicio hasta la semana 24 (variable principal) fue mayor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (60,0% vs. 18,4%; $p < 0,0001$). La diferencia en la proporción de pacientes con mejora (reducción) en WI-NRS en ≥ 4 puntos a lo largo del tiempo hasta la semana 24 aumentó progresivamente en el grupo de dupilumab y la mayor diferencia se observó en la semana 24. El inicio del cambio desde el momento basal en la WI-NRS, definida como el primer punto temporal en el que la diferencia con respecto a placebo fue y siguió siendo significativa ($p < 0,05$) en la media semanal de la WI-NRS diaria, se observó ya en la semana 3.

Figura 3. Cambio medio porcentual de mínimos cuadrados (MC) desde el momento basal en la WI-NRS hasta la semana 24 en el ensayo PRIME (II).



Una proporción mayor de pacientes obtuvo mejoras en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en las semanas 4 y 11 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo en el ensayo PRIME ($p < 0,007$), respectivamente, y esta diferencia se mantuvo significativa durante todo el periodo de tratamiento.

Figura 4. Proporción de pacientes con una mejora en la WI-NRS ≥ 4 a lo largo del tiempo en el ensayo PRIME (II).



La proporción de pacientes con una puntuación IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 (variable secundaria clave) fue mayor en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (48,0% vs. 18,4%, respectivamente; $p = 0,0004$).

Los análisis de subgrupos se especificaron previamente para antecedentes documentados de atopía (sí o no), grupo de edad, sexo, región. Se planeó realizar un análisis de subgrupos que excluyera a los participantes con un diagnóstico actual de DA. En relación al análisis de subgrupos por características demográficas y de enfermedad de referencia en la semana 24, el efecto del tratamiento con dupilumab respecto a placebo se observó después de excluir a los pacientes con DA leve activa. Hubo un beneficio comparable del tratamiento con dupilumab entre los pacientes atópicos y no atópicos, y entre los pacientes con una puntuación IGA PN-S inicial de 3 y 4. En cuanto al peso corporal, la magnitud del efecto del tratamiento fue mayor en el subgrupo de pacientes con un peso corporal basal ≥ 60 a < 90 kg (71,7% dupilumab vs. 13,3% placebo), que en pacientes con peso corporal inicial ≥ 90 kg (35,7% dupilumab vs. 33,3%

placebo) y en pacientes con peso corporal inicial <60 kg (46,7% dupilumab vs. 23,8% placebo). La magnitud del efecto del tratamiento con dupilumab fue mayor en el subgrupo de pacientes con un uso de TCS/TCI estable al inicio (53,2% vs. 11,1% en los grupos de dupilumab y placebo, respectivamente) en comparación con el subgrupo de pacientes que no estaba en tratamiento con TCS/TCI al inicio (39,3% vs. 29,0%, respectivamente) (p interacción= 0,0327). En el anexo se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la variable principal de eficacia del estudio PRIME (figura B).

Los datos de eficacia del período de seguimiento de 12 semanas sugieren una pérdida de respuesta después de la finalización del tratamiento con dupilumab que es independiente de los cambios en la terapia de base con TCS/TCI. La proporción de participantes con una mejora (reducción) en WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el inicio observado en la semana 24 en el grupo de dupilumab disminuyó del 58,8% al 47,1% al final del período de seguimiento de 12 semanas. Por el contrario, en el grupo de placebo, el número de respondedores en la semana 24 aumentó del 19,0% al 28,0%. Finalizado el tratamiento, los pacientes mostraron una pérdida gradual de respuesta hasta la semana 36, en comparación con lo observado en la semana 24. Si bien, no hubo empeoramiento de la enfermedad por encima del valor inicial en el grupo de tratamiento con dupilumab para cualquiera de los criterios de valoración evaluados durante el período de seguimiento. Entre los pacientes que respondieron en la semana 24, la tasa de pérdida de respuesta fue del 38,7% en el grupo de dupilumab y del 31,4% en el grupo de placebo en la semana 36 y la proporción de pacientes con una puntuación IGA PN-S 0 o 1 observada en la semana 24 disminuyó en semana 36 del 46,4% al 38,9% en el grupo dupilumab y del 17,1% al 15,2% en el grupo placebo. En el momento del corte de datos, aún había 73 (23,5%) pacientes en el periodo de seguimiento de 12 semanas (55 [34,4%] en PRIME2 y 18 [11,9%] en PRIME). La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento antes de las 24 semanas fue menor en el grupo de dupilumab (3 [2,0%]) que en el grupo de placebo (41 [25,9%]).

Seguridad (11,17)

Los datos de seguridad de dupilumab en la indicación PN proceden de 309 pacientes de los ensayos pivotaes de fase III, 150 pacientes del ensayo PRIME (75 en el grupo de placebo y 75 en el grupo de dupilumab) y 159 pacientes del ensayo PRIME2 (82 en el grupo de placebo y 77 en el grupo de dupilumab) del período de tratamiento de 24 semanas y seguimiento posterior de 12 semanas (73 pacientes con dupilumab).

Entre los 309 pacientes que recibieron tratamiento (157 en el grupo de placebo y 152 en el grupo de dupilumab), 265 (85,8%) completaron el período de 24 semanas (73,8% en el grupo de placebo y 98,1% en el grupo de dupilumab). En el momento del corte de datos, el 23,6% de los pacientes continuaban en el período de seguimiento de 12 semanas. El 2,0% vs. 26,1% de los pacientes del grupo de dupilumab y placebo, respectivamente, habían suspendido el tratamiento antes de las 24 semanas, siendo por decisión del paciente el principal motivo (0,7% y 11,5%, respectivamente) seguido de la falta de eficacia (0,7% y 10,2%, respectivamente). No hubo suspensiones del tratamiento en el grupo de dupilumab por EA vs. 2,5% en el grupo de placebo. La duración del tratamiento fue mayor en el grupo de dupilumab (166,8 días) que en el grupo de placebo (145,9 días). Se informó una sobredosis accidental en 9 (5,9%) pacientes del grupo de dupilumab y en 7 (4,5%) del grupo de placebo.

En el 63,8% vs. 56,7% de los pacientes del grupo de dupilumab y placebo, respectivamente, se informaron EA de cualquier grado, de los cuales, el 17,1% vs. 13,4% fueron EA relacionados con el tratamiento (EART), en el 4,6% vs. 7,6% se comunicaron EA graves (EAG), respectivamente, aunque ninguno relacionado con el tratamiento por el investigador. En el 57,8% de los pacientes del grupo de dupilumab los EA fueron de intensidad leve o moderada. No hubo pacientes en el grupo de dupilumab que suspendiera el tratamiento por EA frente 4 pacientes (2,5%) del grupo de placebo (2 EA no graves de neurodermatitis y urticaria (relacionados con el tratamiento por el investigador) y 2 EAG, uno enfermedad de Hodgkin y otro una perforación de úlcera duodenal). No se informaron muertes en ninguno de los grupos de tratamiento.

Los EA frecuentes ($\geq 1\%$) en el grupo de dupilumab fueron nasofaringitis, mareos, diarrea, eccema, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, conjuntivitis y conjuntivitis alérgica, mialgia y sobredosis accidental. Por el contrario, COVID-19, neurodermatitis, dolor en el lugar de la inyección y foliculitis parecía menos frecuente ($\leq 1\%$) en comparación con el placebo.

Los EART más frecuentes fueron los trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (4,6% vs. 7,0%, respectivamente), seguido de infecciones e infestaciones (5,9% vs. 1,3%). Los EART más frecuentes ($\geq 1\%$) en el grupo dupilumab frente a placebo fueron para el grupo de dupilumab vs. placebo: dolor en el lugar de la inyección (0,7% vs. 3,2%) y neurodermatitis (1,3% vs. 2,5%), conjuntivitis alérgica (2,0% vs. 0%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,0% vs. 1,3%), herpes oral (1,3% vs. 0%), cefalea (0,7% vs. 1,9%), urticaria (0,7% vs. 1,3%), aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (1,3% vs. 0%), respectivamente.

Los EAG en el grupo de dupilumab fueron: neumonía por COVID-19, enfermedad pélvica inflamatoria, pielonefritis aguda, cáncer papilar de tiroides, leiomioma uterino, pielonefritis aguda, lipoma, asma, enfermedad pulmonar intersticial, dolor torácico musculoesquelético y síndrome del manguito rotador (1 paciente (0,7%) cada uno).

Los EA de especial interés (EAEI) para dupilumab son las reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad sistémica, infecciones helmínticas, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, eosinofilia sintomática, y elevación de alanina aminotransferasa (ALT). De todas ellas, las reacciones de hipersensibilidad sistémica fueron el único EAEI comunicado en los estudios PRIME y PRIME2, en 1 (0,7%) paciente en el grupo de dupilumab (dermatitis alérgica, no relacionada con el tratamiento por el investigador) y 2 (1,3%) en el grupo de placebo (urticaria, en un paciente que se relacionó con el tratamiento). Ninguno de los EAEI fue grave.

La incidencia de infecciones cutáneas (excluidas las infecciones herpéticas) fue menor en el grupo de dupilumab (7 [4,6%] pacientes) en comparación con el grupo de placebo (14 [8,9%] pacientes), ninguna grave ni llevaron a suspender el tratamiento. La foliculitis fue el EA informado con mayor frecuencia relacionado con infecciones cutáneas (1 [0,7%] vs. 4 [2,5%] pacientes en el grupo de dupilumab y placebo, respectivamente), seguido de celulitis (1 [0,7%] vs. 2 [1,3%] pacientes), y dermatitis infecciosa e infección posoperatoria de la herida (ambos informados sólo en el grupo de placebo, 2 [1,3%] pacientes). En 5 (3,3%) pacientes del grupo de dupilumab, por ninguno en el grupo placebo, se informaron infecciones herpéticas (un caso de herpes simplex genital, herpes zoster, herpes zoster oftálmico; y dos casos de herpes oral relacionados con el tratamiento por el investigador), de los cuales ninguno fue grave ni requirió la suspensión del tratamiento.

No se observaron cambios relevantes con respecto a los valores de laboratorio hematológicos ni bioquímicos excepto para LDH. En 3 (1,9%) pacientes del grupo de placebo se informó un posible trastorno hepático relacionado con el fármaco (aumento de alanina aminotransferasa y gamma-glutamilttransferasa), mientras que no se observó ningún trastorno hepático en el grupo de dupilumab. El efecto del tratamiento sobre los eosinófilos en sangre fue en general pequeño. Se observó aumento de eosinófilos en 17 (11,3%) y 16 (10,5%) pacientes en el grupo de dupilumab y placebo, respectivamente. No se informaron eventos de eosinofilia clínicamente sintomática en la población agrupada de seguridad. En comparación con el placebo, no se observó aumento en los recuentos medios de eosinófilos en sangre en PN. Tampoco se observaron cambios relevantes desde el inicio a lo largo del tiempo para los parámetros de signos vitales ni en el electrocardiograma entre los grupos de intervención.

La incidencia de EA, EAG, EA que llevan a suspender el tratamiento fue en general, similar entre los grupos de dupilumab y placebo en todos los subgrupos según la demografía y las características iniciales de PN. Sólo en el subgrupo de pacientes con atopía, se observó una menor incidencia de EAG en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (1,2% vs. 11,2%, respectivamente). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de EAG entre los subgrupos que recibían un régimen estable de TCS/TCI en comparación con los que no fueron tratados con TCS/TCI durante el estudio (4,4% y 4,9%, respectivamente). El número limitado de pacientes con EAEI y otros EA seleccionados no permitió su interpretación.

Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas por lo que antes de iniciar el tratamiento se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas (11).

Los datos de seguridad en el grupo de edad ≥ 65 años y particularmente ≥ 75 años con PN (8 sujetos expuestos en el grupo dupilumab) son limitados.

El perfil de seguridad de dupilumab en PN fue consistente con el previo conocido y no se notificaron nuevas alertas de seguridad.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab. La presencia de anticuerpos-antifármaco no afectó por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab en PN (11).

En el grupo de dupilumab, 14 (9,8%) pacientes desarrollaron anticuerpos anti-dupilumab (ADA) positivos vs. 5 (3,4%) pacientes en el grupo de placebo. La formación de ADA no pareció tener un impacto significativo en la eficacia y seguridad de dupilumab.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal incertidumbre de los estudios pivotaes (PRIME y PRIME2) es la ausencia de datos eficacia y seguridad a largo plazo, sólo incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas y no hay datos del retratamiento con dupilumab. No hay estudios de extensión a largo plazo. Una vez que finalizó el tratamiento de 24 semanas, hubo una tendencia a la reaparición de los signos y síntomas en el período de seguimiento de 12 semanas (11). Otra limitación es que sólo se ha comparado con placebo y no sabemos su efecto frente a corticoides tópicos de alta o muy alta potencia.

En los estudios PRIME y PRIME2 hubo pacientes que recibieron medicamentos de rescate y/o no permitidos por protocolo y se clasificaron como no respondedores a efectos de evaluar las variables de eficacia, también se consideraron pacientes no respondedores aquellos sin datos suficientes para evaluar la eficacia. Esto contrasta con tasas de interrupción del tratamiento más altas en los grupos de control, por lo que esta estrategia podría haber sobrealvalorado los resultados de dupilumab, sin embargo, los análisis de sensibilidad sugieren que los resultados obtenidos en los estudios son consistentes, no generando incertidumbre en este sentido. Por otra parte, sólo el 6,1% de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes eran de raza negra o afroamericanos (19 pacientes en los 2 estudios, de los que 11 pacientes fueron aleatorizados para recibir dupilumab) a pesar de que el PN es más frecuente en pacientes de raza negra, si bien, las respuestas de los pacientes de raza negra parecen estar en línea con las observadas en pacientes de raza blanca y asiáticos.

En el ensayo PRIME se modificó la variable principal de eficacia una vez iniciado el estudio, que podría generar cierta incertidumbre, si bien, esta modificación se considera adecuada y sus resultados están en línea con los del estudio PRIME2.

El perfil de EA de dupilumab en PN está en línea con el previo conocido (nasofaringitis, conjuntivitis, infecciones por herpes, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, reacciones en el lugar de la inyección) con un aumento de los trastornos gastrointestinales principalmente diarrea. En el caso de la conjuntivitis, su incidencia fue inferior a la observada en los estudios de DA. La mayoría de los EA fueron de intensidad moderada y no llevaron a suspender el tratamiento. La formación de ADA no pareció correlacionarse con ningún hallazgo de seguridad.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo y los datos de seguridad disponibles en el grupo de edad ≥ 65 años y particularmente ≥ 75 años (8 sujetos expuestos en el grupo dupilumab) son limitados en pacientes con PN, si bien, los datos de seguridad de dupilumab de una población agrupada de 499 sujetos > 65 años y de 75 pacientes > 75 años

que recibieron dupilumab en todas las indicaciones autorizadas (DA, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y esofagitis eosinofílica) no han informado cambios relevantes en la incidencia de EA ni en el perfil de seguridad de dupilumab respecto a la de los pacientes con PN en estas franjas de edad.

Evaluaciones por otros organismos

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE), tiene en desarrollo un informe (TA11081) de dupilumab en PN (20).

En Francia, la HAS (Haute Autorité de Santé) autorizó el acceso anticipado de dupilumab durante un año, para el tratamiento del PN moderado a grave en adultos que requieren tratamiento sistémico, para poder cubrir una necesidad médica insuficientemente cubierta. Se ha elaborado para ello un protocolo de uso terapéutico y se restringe la prescripción a los especialistas (21). Posteriormente, el Comité de la Transparencia, recomendó dupilumab en PN al no haber alternativas autorizadas de tratamiento sistémico en primera línea, otorgando un beneficio clínico real (SMR) importante y un valor clínico añadido moderado (ASMR III) (22).

Valoración del beneficio clínico

Dupilumab es el primer fármaco aprobado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con PN de moderado a grave que son candidatos para la terapia sistémica, en base a los datos de eficacia y seguridad de dupilumab en PN en 2 estudios de fase III con un diseño similar (PRIME2 y PRIME), multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo, que evaluaron el efecto de dupilumab en la mejora del picor, así como su efecto en las lesiones del PN, la calidad de vida (DLQI), la ansiedad y depresión (HADS) y el dolor en la piel. Dupilumab mostró una mejora estadísticamente significativa en la variable principal (número de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 4 puntos en la puntuación de la escala de calificación numérica del peor picor (WI-NRS) desde el inicio hasta la semana 24) y en las principales variables secundarias de eficacia (proporción de pacientes con IGA PN-S 0 o 1, cambio en DLQI, cambio en el dolor en la piel-NRS y cambio en HADS) en comparación con placebo, con respuestas que se mantienen hasta las 24 semanas con tratamiento. El efecto del tratamiento con dupilumab comenzó en las primeras semanas y aumentó con el tiempo, hasta la semana 24, si bien, en el periodo de seguimiento de 12 semanas posterior a la finalización del tratamiento, los síntomas y las lesiones vuelven a aparecer. No se dispone datos de eficacia a largo plazo, ni de un posible retratamiento tras recaída. No se han realizado estudios de extensión a largo plazo para la indicación del PN.

No obstante, se debe tener en cuenta el perfil de seguridad asociado a dupilumab. Los EA relacionados con dupilumab de forma más frecuente son de intensidad leve a moderada, en forma de reacciones en el lugar de la inyección (eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), afectación ocular (conjuntivitis, conjuntivitis alérgica), artralgia, herpes oral y eosinofilia. Sólo se dispone hasta el momento de datos de seguridad de 24 semanas de tratamiento. No se observaron nuevos problemas de seguridad para dupilumab en los ensayos pivotaes en pacientes con PN y los EA identificados están en línea con los riesgos conocidos en otras indicaciones autorizadas (DA, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y esofagitis eosinofílica). Los estudios a más largo plazo realizados en otras indicaciones (DA, asma) no sugieren nuevos problemas de seguridad (23).

Aunque el desarrollo de ADA no afectó por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab en los ensayos de PN (19), se ha descrito la posibilidad de inmunogenicidad.

La eficacia mostrada de dupilumab procede de dos estudios de fase III comparados frente a placebo realizados en pacientes con PN moderado-grave (más de 20 lesiones) y un NRS medio de 8,7 que habían recibido tratamiento tópico previo (99,7%) y tratamiento sistémico previo (17,4% corticosteroides sistémicos, 20,6% inmunosupresores no esteroideos sistémicos, 4,5% gabapentinoides y 8,4% antidepresivos), si bien estos últimos no tienen indicación autorizada en

PN. Dupilumab es el primer fármaco con indicación en PN que ha mostrado una reducción clínica y estadísticamente significativa del picor y la extensión de las lesiones cutáneas durante 24 semanas de tratamiento. No se dispone datos de eficacia a largo plazo, ni de un posible retratamiento tras recaída. Por el momento, no se han realizado estudios de extensión a largo plazo para la indicación del PN.

Discusión

El PN es una enfermedad de difícil tratamiento, que puede impactar significativamente la calidad de vida de los pacientes (2). El tratamiento no farmacológico juega un papel importante, pero rara vez es suficiente para el alivio de los síntomas y el control adecuado del prurito y la inflamación cutánea. Se basa en modificaciones conductuales y/o ambientales para evitar el rascado, medidas para el cuidado de la piel (p. ej., hidratación y el uso de emolientes), fototerapia y crioterapia.

El objetivo del tratamiento farmacológico consiste en detener el ciclo de picor-rascado, disminuir el prurito y la curación de las lesiones de la piel (3,12,24). Esto exige una aproximación individualizada y, generalmente, la combinación de terapia tópica y sistémica (3,12). La primera se basa fundamentalmente en la combinación de TCS de potencia moderada o muy alta y TCI como tacrolimus y pimecrolimus, y la segunda se basa en la combinación de fármacos que actúan como inmunosupresores y neuromoduladores (3,12). Estos tratamientos tienen limitaciones importantes, ya que no se logra un control adecuado de la enfermedad, con eficacia limitada en el tiempo, con efectos secundarios significativos a largo plazo y sin indicación autorizada (12). Por lo tanto, sigue existiendo necesidad de nuevas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Como ya se ha comentado, la evidencia de las opciones utilizadas en el tratamiento del PN es limitada (16). El tratamiento sistémico utilizado hasta ahora en PN de moderado a grave, aunque no hay estudios controlados y con diseño adecuado que evalúen su eficacia y ninguno específicamente aprobado para el tratamiento del PN, son entre otros, los inmunosupresores (metotrexato, ciclosporina), talidomida, gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, fluvoxamina) o los agonistas de los receptores opioides κ /antagonistas de los receptores opioides μ (naltrexona) (12).

Los corticosteroides sistémicos se han utilizado en episodios agudos de PN, pero generalmente no se recomiendan, dado que su uso a largo plazo se asocia con efectos secundarios importantes (12). Los antidepresivos como amitriptilina (25), paroxetina y fluvoxamina (26) se han mostrado eficaces en el tratamiento tanto del prurito como de las lesiones pruriginosas tras fracaso a terapias tópicas en pacientes con prurito crónico, no específicamente en pacientes con PN, en pequeñas series de casos o ensayos abiertos (rango de 2 a 50 pacientes). Los receptores opioides μ y κ median distintos efectos del prurito, la activación de los receptores opioides κ inhibe el picor, mientras que los antagonistas de los receptores opioides μ reducen el picor. Un ensayo abierto con naltrexona (antagonista no selectivo de los receptores opioides), mostró efecto antipruriginoso en 9 de 17 pacientes con PN, con una mejora $\geq 50\%$ en el prurito promedio diario medido por la escala visual analógica (EVA) de prurito (27,28). Los principales inmunosupresores sistémicos utilizados son el metotrexato y la ciclosporina (29,30,31). En un estudio retrospectivo en 39 pacientes con PN refractario, metotrexato mostró una reducción del prurito y de la lesión a los 3 meses (tasa de respuesta objetiva del 90%, 57% respuestas completas), con importantes efectos secundarios asociados (12% de los pacientes suspendió el tratamiento por EA) (30). La ciclosporina se ha utilizado en casos de PN refractario que no responden a los tratamientos tópicos solos, si bien, como en los casos anteriores, su eficacia en PN no ha sido bien establecida y conlleva riesgos de seguridad considerables, especialmente en el contexto del uso a largo plazo. Un estudio observacional de 14 pacientes sugiere que la ciclosporina alivia el prurito y las lesiones del PN, 13/14 (92,9%) pacientes tuvieron una reducción de al menos 40 puntos en la escala EVA para el prurito (de 100 puntos) y 10/14 (83,3%) curación de las lesiones, aunque no se describió cómo se evaluó la cicatrización de las lesiones (31). La talidomida también se ha utilizado en el tratamiento del PN, sin embargo, presenta un perfil de toxicidad importante

(32,33). En un estudio retrospectivo en 32 de 42 pacientes con PN tratados con talidomida se observó una mejoría de las lesiones, pero no se evaluó el prurito (32). En general, los riesgos de seguridad derivados del uso de talidomida superan la evidencia en eficacia en el tratamiento del PN. Los neuromoduladores sistémicos (gabapentinoides, como gabapentina y pregabalina), se han utilizado en PN cuando no hay respuesta al tratamiento tópico. Pregabalina ha mostrado eficacia en pacientes con PN en informes de casos, análisis retrospectivos y un estudio abierto. En el estudio abierto, en 23 de los 30 pacientes evaluados, se observó respuesta completa después de 3 meses de tratamiento según la escala EVA del prurito y resolución de las lesiones utilizando una escala no validada. La serie de casos más grande para gabapentina describe en 4 pacientes con PN grave, alivio del prurito y resolución parcial de las lesiones después de 2 meses de tratamiento. El uso de gabapentinoides generalmente está limitado por sus propiedades sedantes, especialmente en la población anciana (12).

En los dos estudios pivotaes dupilumab mostró una mejora estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con una mejora (reducción de ≥ 4 puntos en el WI-NRS) en comparación con el placebo en la semana 12 y en la semana 24, así como en la reducción de las lesiones del PN (pacientes con IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24; variable secundaria). Las primeras diferencias entre dupilumab y placebo en las puntuaciones WI-NRS e IGA PN-S comenzaron en las 4 primeras semanas de tratamiento. El cambio medio y los cambios porcentuales medios de WI-NRS a lo largo del tiempo hasta la semana 24 fueron similares y, coherentes con la reducción observada en la gravedad del picor (reducción de WI-NRS de ≥ 4).

Con respecto al criterio de valoración secundario clave, en la población ITT agrupada la puntuación IGA PN-S de 0 (aclaramiento) o 1 (casi aclaramiento) en la semana 24 fue superior en el grupo de dupilumab (46,4% vs. 17,1%; $p < 0,0001$), aunque el número de respondedores para el criterio de IGA PN-S 0 o 1 es más bajo en comparación con el número de respondedores para el criterio mejoría de ≥ 4 puntos en la puntuación WI-NRS, que podría indicar una limitada relación entre la reducción de la severidad del prurito y de las lesiones.

También se observó una mejora significativa con dupilumab vs. placebo en los criterios de valoración secundarios que evalúan la calidad de vida y otros síntomas asociados con el PN, como el dolor de piel y la reducción de la ansiedad y la depresión (DLQI, HADS, Skin Pain-NRS, Sleep-NRS) en la semana 24.

En ambos estudios, dupilumab mejoró significativamente la calidad de vida, medida por una disminución en la puntuación DLQI desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con el placebo. Una reducción de ≥ 9 puntos en DLQI desde el inicio se considera clínicamente significativa.

El tratamiento con dupilumab también redujo las puntuaciones de ansiedad y depresión según lo medido por HADS, con una eficacia consistente observada en los 2 estudios. En ambos, dupilumab mejoró la puntuación total de HADS desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con el placebo, con una diferencia media en el cambio desde el inicio frente al placebo de -2,96 ([IC 95%: -4,73, 1,19]; $p = 0,0010$) en el estudio PRIME2 y -2,60 ([IC 95%: -4,52, -0,67]; $p = 0,0082$) en el estudio PRIME.

En pacientes con o sin antecedentes de atopia, el efecto del tratamiento con dupilumab en la mejora del prurito fue consistente con el observado en la población general con PN medido por la proporción de participantes con mejoría (reducción) en WI-NRS en ≥ 4 puntos desde el inicio hasta la semana 12 y la semana 24 y el cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 24 en WI-NRS. En la población ITT agrupada, 182 (58,5%) pacientes recibieron de forma concomitante TCS/TCI de potencia baja a media. Se observó una respuesta al tratamiento con dupilumab en los pacientes con y sin tratamiento de TCS/TCI en la semana 24 (reducción en el WI-NRS ≥ 4 puntos y en la puntuación IGA PN-S 0 o 1), mientras que en la semana 12 solo se alcanzó la significación estadística en los pacientes en tratamiento con TCS/TCI para la reducción en el WI-NRS ≥ 4 puntos. Estos resultados parecen indicar un efecto del tratamiento con dupilumab independientemente de si se usaron TCS/TCI, si bien, estos resultados no se ajustaron por multiplicidad ya que el análisis no formaba parte de la estrategia de prueba jerárquica, lo que limita la solidez de los datos.

El perfil de seguridad de dupilumab en los estudios pivotaes de PN fue similar al de las otras indicaciones aprobadas y no se han comunicado nuevos problemas de seguridad relevantes en base a los datos de seguridad presentados en pacientes con PN.

Hubo una incidencia ligeramente mayor de EA en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (63,8% vs. 56,7%). Los principales EA en el grupo dupilumab fueron: nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección, infecciones por herpes virus, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, mareos, diarrea, eccema, conjuntivitis y conjuntivitis alérgica, mialgia y formación de ADA. No se notificaron muertes en los estudios PRIME y PRIME2 a fecha de corte de datos. Los EA que llevaron a suspender el tratamiento antes de la semana 24 se notificaron en 5 (3,2%) pacientes del grupo placebo frente a ningún (0%) paciente en el grupo de dupilumab. En el 10,1% vs. 0,7% del grupo de placebo y dupilumab, respectivamente, la suspensión fue por falta de eficacia y en el 11,4% vs. 0,7%, respectivamente, fue por decisión del paciente.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de EA en la población ≥ 65 años en comparación con los < 65 años, si bien los datos en pacientes ≥ 65 años y particularmente ≥ 75 años son muy limitados. En general, no se observó ninguna señal de seguridad con respecto a la formación de ADA en pacientes con NP tratados con dupilumab. El perfil de seguridad también fue consistente independientemente de si los participantes estaban en tratamiento estable con TCS/TCl.

En comparación con la DA, la respuesta clínica al dupilumab se inicia más tarde en pacientes con PN, ya que los pacientes con PN requieren dos meses de tratamiento para observar una mejora significativa en el picor y rara vez se observa una remisión completa antes de los 4 meses de tratamiento (34).

Por el momento, no hay estudios que comparen de forma directa ni indirecta dupilumab frente al tratamiento sistémico utilizado actualmente en el tratamiento del PN en práctica clínica.

Conclusión

Dupilumab es el primer tratamiento autorizado en la indicación de PN. No hay estudios que comparen de forma directa ni indirecta dupilumab frente al tratamiento sistémico utilizado actualmente en práctica clínica ni frente al uso de corticoides tópicos de potencia alta o muy alta en esta indicación.

Dupilumab con o sin TCS/TCl ha mostrado frente a placebo en dos estudios de fase III (PRIME y PRIME2) una reducción estadísticamente significativa del prurito y la extensión de las lesiones cutáneas del PN, de la gravedad del dolor cutáneo asociado a la enfermedad y mejora en la calidad de vida de los pacientes (medidas por las DLQI, HADS, Skin Pain-NRS, Sleep-NRS) durante 24 semanas de tratamiento.

Dupilumab en pacientes con PN presenta un perfil de seguridad similar al de las otras indicaciones autorizadas, sin que se hayan notificado nuevos problemas de seguridad relevantes. Las reacciones adversas más frecuentes con dupilumab en pacientes con PN fueron nasofaringitis, mareos, diarrea, eccema, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, conjuntivitis y conjuntivitis alérgica, mialgia, reacciones en el lugar de la inyección.

Dupilumab es una opción de tratamiento en pacientes con PN de moderado a grave (definido por la presencia de más de 20 lesiones cutáneas, WI-NRS ≥ 7 (rango de escala: 0 a 10, donde 10 indica el peor picor imaginable) y IGA PN-S ≥ 3 (rango de escala: 0 a 4, donde 4 indica un estadio grave de la enfermedad) que no responden a tratamiento tópico previo (TCS y TCl) y que requieren terapia sistémica.

No se dispone datos de eficacia a largo plazo, ni de un posible retratamiento tras recaída, Se ha observado una disminución del efecto con la suspensión del tratamiento.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para el PN.

Abreviaturas

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*): índice de calidad de vida dermatológica. Cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas (0-30 puntos). Consta de 10 ítems que evalúan el impacto de la enfermedad de la piel en la CVRS de los pacientes durante la semana anterior.

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (0-42 puntos; 21 puntos para ansiedad y 21 para depresión). Es un instrumento para la detección de ansiedad y depresión; consta de 14 ítems, 7 de cada uno para las escalas de ansiedad y depresión y las puntuaciones posibles van de 0 a 21 para cada subescala, donde una puntuación más alta indica un nivel más alto de ansiedad o depresión.

HADS-A: *HADS-Anxiety*

HADS-D: *HADS-Depression*

IGA: *Investigators' Global Assessment* (0-4 puntos).

IGA PN: IGA para prurigo nodular

IGA PN-S: *Investigator's global assessment for prurigo nodularis – stage*. Evaluación global del investigador para la valoración del PN. Rango de escala de 0 a 4, donde 4 indica el estadio grave de la enfermedad. Escala que mide el número aproximado de nódulos utilizando una escala de 5 puntos de 0 (aclaramiento total de la piel) a 4 (grave). Con IGA PN-S el investigador evalúa el número de nódulos pruriginosos palpables y la proporción de nódulos pruriginosos con excoriaciones o costras.

NRS: *Numerical Rate Scale* (0-10 puntos).

PAS: *Prurigo activity score*

PGIC: *Patient Global Impression of Change*

PGIS: *Patient Global Impression of Severity*

Skin Pain-NRS: evalúa el dolor en la piel. Rango de puntuación de 0 a 10, donde 10 indica el peor dolor posible. El Worst Skin Pain NRS es un instrumento que se utilizó para cuantificar el peor dolor de piel que experimentan los pacientes con PN en las últimas 24 horas, la puntuación va de 0 ("sin dolor") a 10 ("peor dolor posible").

Sleep-NRS: puntuación NRS de calidad del sueño. Rango de puntuación de 0 a 10, donde 0 indica el peor sueño posible.

TCI (*topical calcineurin inhibitors*): inhibidores de calcineurina tópicos

TCS (*topical corticosteroids*): corticosteroides tópicos

WI-NRS (Worst-Itch Numeric Rating Scale): Escala de valoración numérica del peor picor/prurito. Rango de escala de 0 a 10, donde 10 indica el peor picor imaginable. La WI-NRS se compone de un solo ítem, valorado en una escala de 0 ("sin picor") a 10 ("peor picor imaginable"). Se pidió a los participantes que valoraran la intensidad de sus peores pruritos (picor) durante las últimas 24 horas usando esta escala.

Nota: Una puntuación baja indica un buen resultado para WI-NRS (rango 0-10), IGA PN-S (rango 0-4), IGA PN-A (rango 0-4), Skin Pain-NRS (rango 0-10), PGIS (rango 1-4), DLQI (rango 0-30) y puntaje total HADS (rango 0-42). Una puntuación alta indica un buen resultado para Sleep-NRS (rango 0-10) y la puntuación de la escala analógica visual EQ-5D (rango 0-100).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), 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 A. Resultados de las variables primarias y secundarias de los estudios PRIME y PRIME2 (11).

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg C2S (N=75)	Diferencia (IC 95 %) para dupilumab vs. placebo	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg C2S (N=78)	Diferencia (IC 95 %) para dupilumab vs. placebo
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 24 (Variable primaria en PRIME) ^b	18.4%	60.0%	42.7% (27.76, 7.72)	19.5%	57.7%	42.6% (29.06, 56.08)
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal en la semana 12 (Variable primaria en PRIME2) ^b	15.8% ^a	44.0% ^a	29.2% (14.49, 43.81) ^a	22.0%	37.2%	16.8% (2.34, 31.16)
Proporción de pacientes con IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24. ^b	18.4%	48.0%	28.3% (13.41, 43.16)	15.9%	44.9%	30.8% (16.37, 45.22)
Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en la WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el momento basal hasta la semana 24 y una IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 ^b	9.2%	38.7%	29.6% (16.42, 42.81)	8.5%	32.1%	25.5% (13.09, 37.86)
% de cambio desde el momento basal en la WI-NRS en la semana 24 (EE)	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)
Cambio desde el momento basal en DLQI en la semana 24 (EE)	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)
Cambio desde el momento basal en el dolor en la piel-NRS en la semana 24 (EE) ^c	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)
Cambio desde el momento basal en HADS en la semana 24 (EE) ^c	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)

Abreviaturas: C2S = cada 2 semanas; DLQI (Dermatology Life Quality Index) = índice de calidad de vida en dermatología; EE = EE; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale): Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; IC = intervalo de confianza; IGA PN-S = Investigator's Global Assessment PN-Stage; WI-NRS (Worst-Itch Numeric Rating Scale) = Escala de valoración numérica del peor picor.

a. No ajustado por multiplicidad en PRIME.

b. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

c. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate antes o que lo interrumpieron debido a la falta de eficacia se imputaron utilizando la peor observación realizada; otros datos no disponibles se imputaron mediante imputación múltiple.

Tabla B. Resumen de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios clave seleccionados: población ITT de PRIME2 y PRIME y población ITT agrupada de los dos estudios (17).

Parameter	EFC16460				EFC16459				Pooled Data			
	Placebo ^a (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=78)	Difference (95% CI) ^b	P-value ^c	Placebo ^a (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=75)	Difference (95% CI) ^b	P-value ^c	Placebo ^a (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=153)	Difference (95% CI) ^b for Dupilumab vs. Placebo	P-value ^d
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	16 (19.5%)	45 (57.7%)	42.6% (29.06%, 56.08%)	<.0001	14 (18.4%)	45 (60.0%)	42.7% (27.76%, 57.72%)	<.0001	30 (19.0%)	90 (58.8%)	42.7% (32.60%, 52.71%)	<.0001
Odds ratio			9.0 (3.56, 22.66)				6.5 (2.78, 15.41)				7.6 (4.03, 14.24)	
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 12 ^e	18 (22.0%)	29 (37.2%)	16.8% (2.34%, 31.16%)	0.0216	12 (15.8%)	33 (44.0%)	29.2% (14.49%, 43.81%)	0.0003	30 (19.0%)	62 (40.5%)	22.7% (12.40%, 33.08%)	<.0001
Odds ratio			2.3 (1.08, 5.00)				4.3 (1.86, 9.77)				3.1 (1.77, 5.43)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	13 (15.9%)	35 (44.9%)	30.8% (16.37%, 45.22%)	<.0001	14 (18.4%)	36 (48.0%)	28.3% (13.41%, 43.16%)	0.0004	27 (17.1%)	71 (46.4%)	29.6% (19.22%, 39.94%)	<.0001
Odds ratio			4.4 (2.02, 9.55)				4.0 (1.81, 8.98)				4.2 (2.42, 7.37)	
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	7 (8.5%)	25 (32.1%)	25.5% (13.09%, 37.86%)	0.0001	7 (9.2%)	29 (38.7%)	29.6% (16.42%, 42.81%)	<.0001	14 (8.9%)	54 (35.3%)	27.5% (18.43%, 36.51%)	<.0001
Odds ratio			6.1 (2.03, 18.11)				6.9 (2.49, 19.05)				6.5 (3.05, 13.67)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12 ^e	10 (12.2%)	20 (25.6%)	14.8% (2.64%, 26.99%)	0.0194	9 (11.8%)	24 (32.0%)	20.9% (7.80%, 33.99%)	0.0027	19 (12.0%)	44 (28.8%)	17.8% (8.81%, 26.69%)	0.0002
Odds ratio			2.9 (1.13, 7.52)				4.0 (1.54, 10.19)				3.4 (1.74, 6.63)	

Parameter	EFC16460				EFC16459				Pooled Data			
	Placebo ^a (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=78)	Difference (95% CI) ^b	P-value ^c	Placebo ^a (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=75)	Difference (95% CI) ^b	P-value ^c	Placebo ^a (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=153)	Difference (95% CI) ^b for Dupilumab vs. Placebo	P-value ^d
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (- 33.81, - 12.51)	<.0001	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (- 38.44, - 14.90)	<.0001	-27.97 (4.23)	-53.44 (4.27)	-25.47 (- 33.45, - 17.48)	<.0001
Change from baseline in HRQoL measured by DLQI at Week 24	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)	<.0001	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)	<.0001	-6.27 (0.77)	-12.56 (0.77)	-6.29 (-7.75, -4.83)	<.0001
Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)	0.0003	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)	<.0001	-2.41 (0.33)	-4.28 (0.33)	-1.87 (-2.50, 1.25)	<.0001
Change from baseline in Sleep-NRS at Week 24 ^e	0.76 (0.45)	1.30 (0.46)	0.54 (-0.22, 1.30)	0.1658	1.27 (0.34)	2.71 (0.33)	1.44 (0.75, 2.13)	<.0001	1.11 (0.27)	2.10 (0.28)	0.99 (0.47, 1.50)	0.0002
Change from baseline in HADS total score at Week 24 ^f	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)	0.0010	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)	0.0082	-2.39 (0.70)	-5.04 (0.70)	-2.65 (-3.96, 1.34)	<.0001

WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; HRQoL: health-related quality-of-life; DLQI: dermatology life quality index; HADS: hospital anxiety and depression scale; LS: least squares; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; CI: confidence interval.

^a Values presented are LS mean change from baseline with standard error for continuous variables and number and percent of responders for binary variables.

^b Difference is LS mean difference for continuous variables and CMH response rate difference and odds ratio for binary variables.

^c All values in bold font are statistically significant according to the hierarchical testing procedure.

^d Nominal p-values. No hierarchical testing procedure for pooled data.

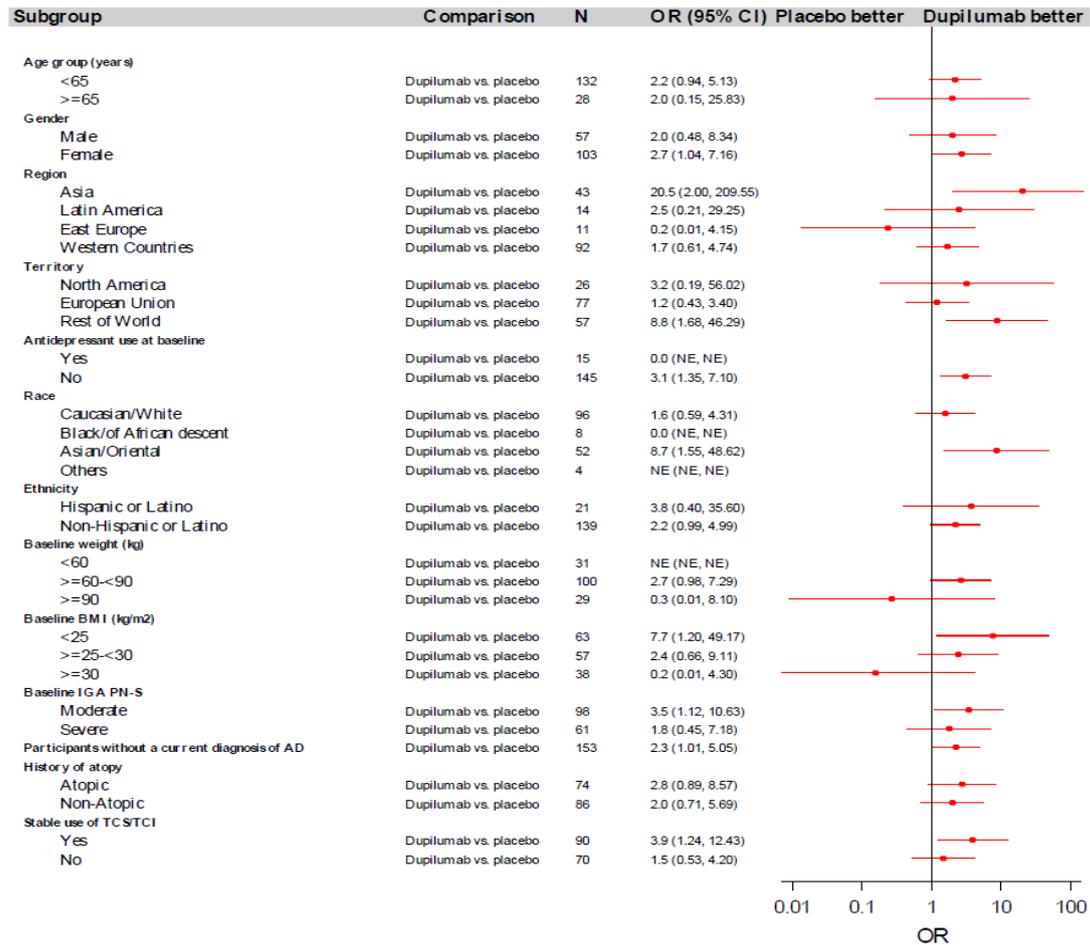
^e Nominal p-value for study EFC16459 as not part of the hierarchical testing procedure.

^f Nominal p value in Study EFC16460 as the statistical hierarchical testing procedure broke before this efficacy endpoint.

Note: A low score indicates good outcome for WI-NRS (range 0-10), IGA PN-S (range 0-4), IGA PN-A (range 0-4), Skin Pain-NRS (range 0-10), DLQI (range 0-30), and HADS total score (range 0-42); A high score indicates good outcome for Sleep-NRS (range 0-10).

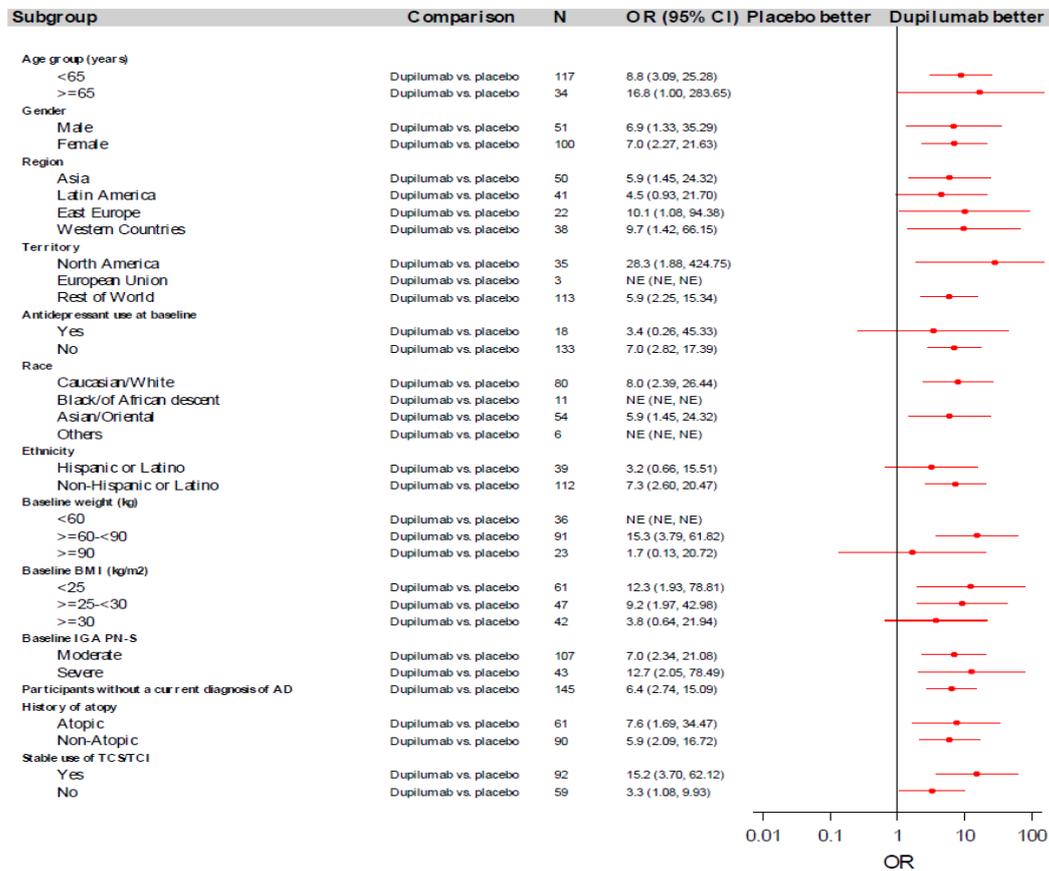
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_sum_endpo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_i_t.rtf (01MAR2022 2:36)

Figura A. Proporción de pacientes con una mejora (reducción) en WI-NRS de ≥ 4 puntos desde el inicio en la semana 12 por subgrupo - población ITT (EFC16460. ENSAYO PRIME2) (17).



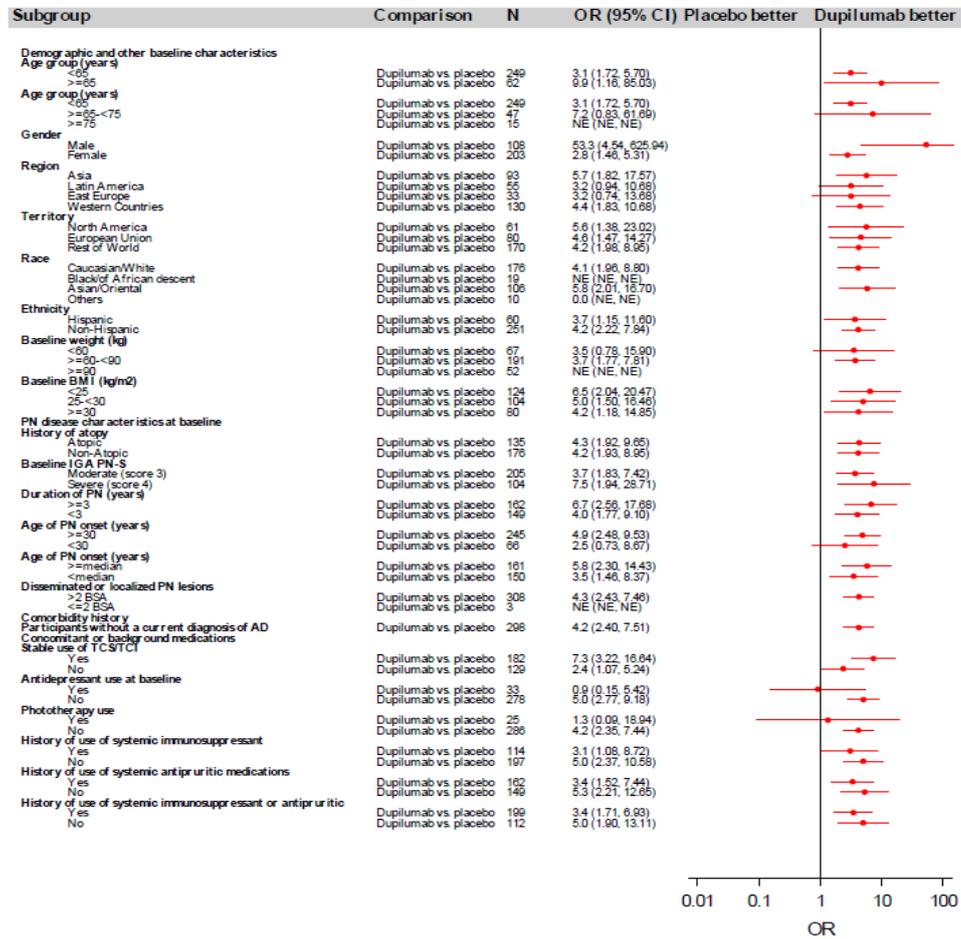
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_sub_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sub_w12_i_g_i.rtf (28OCT2021 8:02)

Figura B. Proporción de pacientes con mejora (reducción) de WI-NRS desde el inicio ≥ 4 puntos en la semana 24 por subgrupo - población ITT (EFC16459. ENSAYO PRIME) (17).



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_sub_i.g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sub_winsrs_w24_i.g.i.rtf (11JAN2022 6:35)

Figura C. Proporción de pacientes con puntuación IGA PN-S 0 o 1 en la semana 24 por subgrupos: población ITT agrupada de los estudios PRIME2 y PRIME (17).



Note: <=2 BSA would indicate a participant with only 2 symmetric body areas affected, such as both arms or both legs.

Referencias

1. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European Academy of Dermatology and Venereology European prurigo project: Expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1059-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14570>
2. Serra-García L y Morgado-Carrasco D. FR-Prurigo nodular: asociación con neoplasias, pruebas complementarias y nuevos tratamientos. *ACTAS Dermo-Sifiliográficas* 2021;112: 663-664.
3. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1567-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.18>
4. Azimi E, Reddy VB, Pereira PJS, Talbot S, Woolf CJ, Lerner EA, et al. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:447-53.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.980>
5. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.022>
6. Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Silvestre-Salvador JF. Prurigo crónico: actualización. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2022; 113 (6):563-574.
7. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):480-483.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.697>
8. Redondo-Sendino Á, Gil-Muñoz MC, Redondo-Sendino JI. Prurigo nodular, un reto terapéutico. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2020; 46(8):e70-e71. 10.1016/j.semerg.2020.05.016. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-prurigo-nodular-un-reto-terapeutico-S1138359320302549>
9. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and nonatopic diseases: Aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:550-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04481.x>
10. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:714-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.047>, e3.
11. Ficha técnica de Dupixent® (dupilumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf (Fecha publicación 23/03/23)
12. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*. 2020;5:e42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/itx.000000000000042>, e42-e42.
13. Saco M, Cohen G. Prurigo Nodularis: Picking the right treatment. *The journal of family practice*. 2015; 64(4):221-226.
14. Espiñeira Sicre J, Docampo Simón A, Silvestre Salvador JF. Prurigo crónico nodular: Estudio retrospectivo de 74 casos. *ACTAS Dermo-Sifiliográficas* 113 (2022) 866-873. 10.1016/j.ad.2022.05.018. <https://www.actasdermo.org/es-prurigo-cronico-nodular-estudio-retrospectivo-articulo-S0001731022004677>
15. Pereira MP, Basta S, Moore J, Ständer S. Prurigo nodularis: A physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2224-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15107>
16. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:756-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.020>
17. European Public Assessment Report de Dupixent® (dupilumab). N° Procedimiento: EMEA/H/C/004390/II/0063. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/dupixent-5>
18. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Fecha publicación 22/02/23)
19. A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (PRIME2). 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202679>
20. A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183335>



21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating prurigo nodularis ID4054. In development [GID-TA11081]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11081>
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Décision 2022.0510/DP/SEM du 7 septembre 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DUPIXENT Disponible en: [dupixent_ap109_decision_et_avis_ct.pdf. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368043/fr/dupixent-dupilumab-prurigo-nodulaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368043/fr/dupixent-dupilumab-prurigo-nodulaire)
23. Haute Autorité de Santé (HAS). Dupilumab. DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli
24. Nouvelle indication. Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427722/fr/dupixent-dupilumab-prurigo-nodulaire-pn
25. Halling AS, Loft N, Silverberg J et al. Real World Evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse effects: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:139-147
26. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Stander H, Yosipovitch G, Stander S, et al. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta DV [internet]*. 2017 [citado abril 2022]; 98(2): 173-9. DOI 10.2340/00015555-2774
27. Zalaudek I, Petrillo G, Baldassarre M, Al E. Amitriptyline as therapeutic and not symptomatic approach in the treatment of prurigo nodularis: A pilot study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2006;141:433-7.
28. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: Results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:45-51, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0553>
29. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:533-9 [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)80048-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)80048-6)
30. Lee J, Shin JU, Noh S, Park CO, Lee KH. Clinical efficacy and safety of naltrexone combination therapy in older patients with severe pruritus. *Ann Dermatol*. 2016;28:159-62, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2016.28.2.159>
31. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: Retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:468-73, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12365>
32. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, Richard MA, Debarbieux S, Misery L, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32:437-40, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14646>
33. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1209-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.024>
34. Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis Hyde. *Dermatology*. 2011;223:107-12, <http://dx.doi.org/10.1159/000331577>
35. Taefehnorooz H, Truchetet F, Barbaud A, Schmutz JL, Bursztejn AC. Efficacy of thalidomide in the treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:344-5, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0997>
36. Husein-EIAhmed H, Steinhoff M. Dupilumab in prurigo nodularis: a systematic review of current evidence and analysis of predictive factors to response. *J Dermatol Treat*. 2022 May;33(3):1547-1553. doi: 10.1080/09546634.2020.1853024

