

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-242/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dupilumab (Dupixent®) en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Dupilumab (Dupixent®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Seguridad.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	10
Discusión.....	10
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	19

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica, local e inmunomediada, caracterizada por disfunción esofágica y que, de forma característica, muestra un infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos (1).

La etiopatogenia de esta enfermedad aún no ha sido completamente dilucidada. Los datos actuales muestran que las células inmunes presentes en el esófago, hiperestimuladas por antígenos, liberan citoquinas pro-inflamatorias como interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, lo que activa la proliferación y reclutamiento de eosinófilos y estimula una mayor respuesta inflamatoria (2, 3, 4). Esta respuesta inflamatoria anómala, con el tiempo se hace crónica e induce fibrosis local. Los síntomas varían según la edad del diagnóstico. Mientras que los niños se ven afectados por síntomas inespecíficos, en los adultos predominan síntomas más característicos, como disfagia e impactación de los alimentos (3). Los síntomas de la EEO suelen persistir en el tiempo o intensificarse a medida que se desarrollan las complicaciones fibróticas de la enfermedad, siendo más comunes los episodios de impactaciones alimentarias, que en ocasiones requieren asistencia médica urgente (5). Estudios de historia natural revelan que la EEO afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes (6, 7, 8). Una proporción considerable de pacientes adultos con EEO sufren de angustia mental o comorbilidad psiquiátrica y se vuelven hipervigilantes en torno a los alimentos. Las complicaciones agudas de la EEO incluyen desgarros de la mucosa, producidos espontáneamente al intentar desalojar los alimentos impactados o



después de procedimientos endoscópicos, y pueden complicarse con la perforación esofágica (5). Se ha relacionado con otras patologías de origen alérgico, ya que un alto porcentaje de afectados presenta alguna condición atópica como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria (9).

En Estados Unidos la EEO es la causa más frecuente de disfagia en niños y adultos jóvenes (10). Un estudio realizado en España entre 2007 y 2016 mostró una incidencia media anual de 8,09/100.000 habitantes y una prevalencia de 81,73/100.000 habitantes (11). La EEO es aproximadamente 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres, aunque el género no parece afectar a la gravedad de la enfermedad (4).

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad son: inducir y mantener la remisión de la inflamación eosinofílica (con un recuento de eosinófilos infiltrados por debajo de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (tamaño estándar de 0,3 mm²), para disminuir la sintomatología, prevenir las complicaciones y así, mejorar la calidad de vida de los pacientes (12, 13).

El tratamiento incluye tanto terapias farmacológicas como no farmacológicas. Las terapias no farmacológicas incluyen la modificación de la dieta y procedimientos endoscópicos para el manejo de las complicaciones, como la dilatación esofágica. Esta última debe utilizarse junto con otra terapia con actividad antiinflamatoria, es útil para resolver las secuelas fibróticas de una EEO evolucionada y presenta riesgos asociados, aunque son poco frecuentes (12).

El tratamiento farmacológico convencional incluye fármacos utilizados al margen de las indicaciones aprobadas en su ficha técnica, como inhibidores de la bomba de protones (IBP) y corticosteroides sistémicos o tópicos (fluticasona y budesonida). Además de dupilumab, el único fármaco que cuenta con indicación autorizada para el tratamiento de la EEO es budesonida en comprimidos bucodispersables (para mayores de 18 años).

La guía de consenso de la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) y la Sociedad Británica de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (BSPGHAN), indica que tanto los IBP como los esteroides tópicos son eficaces para inducir la remisión clínica e histológica, sin embargo, no recomienda para el tratamiento de la EEO el uso de corticosteroides sistémicos, de otros inmunomoduladores como azatioprina o 6-mercaptopurina, de anticuerpos monoclonales utilizados en enfermedad inflamatoria intestinal, como los anti-TNF, antileucotrienos como montelukast o antihistamínicos (13). Esta guía recomienda como tratamientos farmacológicos de primera línea los IBP y los esteroides tópicos (incluyendo los comprimidos bucodispersables de budesonida). Aunque en el momento de su elaboración no había ningún fármaco biológico autorizado, la guía considera el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a interleucinas (como dupilumab, cendakimab, mepolizumab y benralizumab) tras el fallo de los esteroides tópicos y los IBP, especialmente en pacientes con otras enfermedades alérgicas graves concomitantes.

En la tabla 1 del anexo se presentan las principales características de estas opciones terapéuticas.

Dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab (Dupixent®) está indicado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en adultos y adolescentes a partir de 12 años, con un peso mínimo de 40 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales. Además cuenta con otras indicaciones para el tratamiento de la dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y prurigo nodular, que no son objeto de este informe (14).

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada o pluma precargada de un solo uso, que contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml). La dosis recomendada para el tratamiento de la EEO en pacientes a partir de 12 años de edad es de 300 mg cada semana, administrados mediante inyección subcutánea. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. No se ha estudiado la dosificación más allá de las 52 semanas.

Farmacología

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

Eficacia

La evaluación de la eficacia de dupilumab en el tratamiento de la EEO se basa en el estudio R668-EE-1774 (NCT03633677; EudraCT number: 2018-000844-25): un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (15). El estudio constó de 3 partes: A, B y C. Las partes A y B consistieron, cada una de ellas, en un periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas de duración. Tras este periodo de tratamiento, los pacientes de las partes A y B tuvieron la opción de entrar en la parte C, que consistió en un periodo de extensión del tratamiento activo de 28 semanas de duración. Tras el periodo de la parte C o los periodos de las partes A y B (para aquellos pacientes que no entraron en la parte C), se estableció un periodo de seguimiento post-tratamiento.

Los pacientes de la parte A fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir dupilumab 300 mg cada semana (QW) o placebo, administrados por vía subcutánea. En la parte B, los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir dupilumab 300 mg QW, cada 2 semanas (Q2W) o placebo, administrados por vía subcutánea. La aleatorización se estratificó por edad (≥ 18 años vs. ≥ 12 a < 18 años) y uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el momento de la aleatorización. En caso necesario, se permitió el tratamiento de rescate con corticosteroides sistémicos o tópicos, deglutidos o dilatación esofágica de emergencia. A los pacientes que recibieron tratamiento de rescate se les permitió continuar el tratamiento con el fármaco en estudio, se mantuvo el carácter de doble ciego, acudieron a las visitas y participaron en todas las evaluaciones del estudio; sin embargo, no se les llevaron a cabo procedimientos de endoscopia/biopsia tras la fecha del rescate. Los pacientes que estuviesen en una dieta de eliminación de alimentos debían mantener la misma dieta durante todo el estudio.

Parte A

La población incluida en la parte A constó de adultos y adolescentes de ambos sexos. Los pacientes debían presentar diagnóstico confirmado de EEO y ser no respondedores al tratamiento con IBP en altas dosis. Los pacientes que estuviesen recibiendo IBP durante el periodo de cribado debían continuar el tratamiento con IBP en dosis altas durante todo el estudio. En la visita basal, todos los pacientes debían ser sometidos a una endoscopia con biopsias que demostrasen ≥ 15 eos/hpf (eosinófilos por campo de gran aumento) en al menos 2 de 3 regiones esofágicas (proximal, media y distal).

Las variables co-principales de eficacia fueron:

- La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica en la semana 24, definida por un recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos ≤ 6 eos/hpf.
- Cambio absoluto en la puntuación del cuestionario de síntomas de disfagia (DSQ, por sus siglas en inglés, que cuenta con una escala que va de 0 a 84 puntos) desde el valor basal hasta la semana 24.

Como variables secundarias se incluyeron:

- Cambio absoluto en la puntuación endoscópica de referencia de la EEO (EoE-EREFS) desde el valor basal hasta la semana 24.

- Cambio porcentual en el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos desde el valor basal hasta la semana 24.
- Cambio absoluto en la puntuación media de grado del sistema de puntuación histológica de la EEO (EoEHSS) desde el valor basal hasta la semana 24.
- Cambio absoluto en la puntuación media de estadio de la escala EoEHSS desde el valor basal hasta la semana 24.

Se incluyeron en total 81 pacientes (61 adultos y 20 pediátricos): 39 en el grupo placebo y 42 en el grupo dupilumab 300 mg QW. En general, las características demográficas basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento. El grupo placebo presentó una mayor proporción de mujeres que el grupo dupilumab (42,6% vs. 33,3%, respectivamente), más pacientes de entre 18 y 40 años (56,7% vs. 31,0%) y menos de entre 40 y 65 años (20,5% vs. 42,9%). La mayor parte de los pacientes fueron varones (60,5%) y de raza blanca (96,3%). La mayoría eran de Estados Unidos (96,3%) y el 3,7% eran de España. La edad media fue de 31,5 años. Las características basales revelan una población altamente sintomática: la mayoría de los pacientes habían utilizado previamente corticosteroides tópicos deglutidos para el tratamiento de la EEO (74,1%) y el 43,2% se habían sometido previamente a dilatación esofágica. El 37% presentaban antecedentes de utilización tanto de corticosteroides tópicos deglutidos como dilatación esofágica y el 56,8% había realizado dietas de restricción en el pasado. La media basal del recuento máximo de eosinófilos de las regiones esofágicas proximal, media y distal, fue de 89,3 eos/hpf (desviación estándar [DE]=48,29); la puntuación EREFS media basal fue de 6,3 (DE=2,83) y la puntuación DSQ media fue de 33,6 (DE=12,41), lo que indica múltiples días de disfagia en dos semanas, con una media de 10,0 días (DE=3,19). Los pacientes del grupo dupilumab presentaron valores más bajos en el recuento máximo de eosinófilos en las tres regiones esofágicas (82,6 eos/hpf) que los pacientes del grupo placebo (96,5 eos/hpf). En total, 76 pacientes (38 en cada grupo de tratamiento) reportaron el uso de al menos una medicación concomitante (diferente a IBP) durante el estudio, siendo las más frecuentes anestésicos (23 y 21 pacientes en los grupos placebo y dupilumab, respectivamente), antihistamínicos de uso sistémico (20 y 19) y antieméticos y antinauseosos (11 y 7). El 19,8%, el 35,8% y el 60,5% de los pacientes presentaban, respectivamente, dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica de forma concomitante.

Durante el periodo de 24 semanas de tratamiento, 4 pacientes del grupo placebo (10,3%) recibieron tratamiento de rescate (3 con corticosteroides tópicos deglutidos y 1 con corticosteroides sistémicos) y 1 paciente (2,6%) se sometió a un procedimiento de dilatación esofágica. Ningún paciente del grupo dupilumab requirió medicación o procedimientos de rescate. Siete pacientes (3 del grupo placebo y 4 del grupo dupilumab) recibieron medicación prohibida durante el periodo de tratamiento.

En la tabla 2 del anexo se resumen los resultados de las variables principales y secundarias de la parte A del ensayo.

La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica en la semana 24 de tratamiento fue significativamente superior en el grupo dupilumab QW (25/42 [59,5%] de los pacientes) que en el grupo placebo (2/39 [5,1%] de los pacientes), con una diferencia del 55,3% (IC95%: 39,58-71,04; $p < 0,0001$) y un NNT de 2 (IC95%: 1-3). Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad utilizando distintos métodos de imputación para los datos perdidos, que produjeron resultados similares al análisis principal (15). El tratamiento con dupilumab QW resultó en una mejora en la puntuación DSQ total (-21,92 puntos) en comparación con el grupo placebo (-9,60 puntos) en la semana 24, con una diferencia en la media de mínimos cuadrados de -12,32 puntos (IC95%: -19,11 a -5,54; $p = 0,0004$). Se observó un efecto significativo a partir de la semana 4 de tratamiento con dupilumab, que se mantuvo durante el resto del periodo de tratamiento. Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis principal (15).

Parte B

La población incluida en la parte B constó de pacientes adultos y adolescentes de ambos sexos. Los pacientes debían presentar un diagnóstico confirmado de EEO y ser no respondedores al tratamiento con altas dosis de IBP. Los pacientes que estuviesen recibiendo tratamiento con IBP durante el periodo de cribado debían continuar en un régimen de IBP a altas dosis durante todo el estudio. Además, los pacientes debían presentar un historial de un promedio de al menos 2 episodios de disfagia por semana durante las 4 semanas previas al cribado y al menos 4 episodios de disfagia en las 2 semanas previas a la visita basal. Además, debían haber completado un diario electrónico para la evaluación de DSQ al menos 11 de los 14 días previos a la visita basal y presentar una puntuación DSQ basal ≥ 10 .

Las variables principales y secundarias de eficacia fueron iguales a las descritas para la parte A.

Se incluyeron en total 240 pacientes (161 adultos y 79 pediátricos): 80 en el grupo dupilumab 300 mg QW, 81 en el grupo dupilumab 300 mg (Q2W) y 79 en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes fueron varones (63,8%) y de raza blanca (90,4%). La edad media fue de 28,1 años. La mayoría de los pacientes eran de Estados Unidos (80,8%), el 2,9% de Italia y el 2,5% de España. En general, las características demográficas basales estuvieron balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, el grupo placebo presentó una mayor proporción de hombres (73,4%) que los brazos dupilumab QW (62,5%) y Q2W (55,6%) y una proporción menor de participantes de menos de 60 kg (15,2%, 26,3% y 27,2%, respectivamente).

Las características basales de la población incluida eran indicativas de una población altamente sintomática, en la que la mayoría de los participantes habían recibido previamente corticosteroides tópicos deglutidos para el tratamiento de la EEO (73,3%), el 35,4% se habían sometido previamente a dilatación esofágica y el 29,2% presentaban un historial de uso de ambas terapias. El 49,2% tenían antecedentes de respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a corticosteroides tópicos deglutidos. Casi el 75% de los pacientes tomaba IBP a dosis altas en el momento de la aleatorización. El 59,6% había estado en dieta de eliminación en el pasado y un 37,1% lo estaba en el momento de la entrada en el estudio. La media basal del recuento máximo de eosinófilos en las tres regiones esofágicas fue de 87,1 eos/hpf; la puntuación EREFS media basal fue de 7,2 puntos y la puntuación DSQ media basal fue de 36,7, lo que indica una carga sintomática de disfagia significativa, con una media de 10,7 días de disfagia en un periodo de 14 días y con el 71,25% de los pacientes presentando ≥ 10 días de disfagia en un periodo de 14 días. El 89,1% de los pacientes tenían al menos otra patología tipo 2 de forma coexistente, incluyendo dermatitis atópica (25,8%), asma (44,6%) y rinitis alérgica (63,8%).

De los 240 pacientes, 232 usaron al menos una medicación concomitante durante el estudio (97,5% de los pacientes del grupo dupilumab QW, 97,5% del grupo dupilumab Q2W y 96,2% del grupo placebo). En total requirieron terapia de rescate 5 pacientes: un paciente del grupo placebo recibió prednisona sistémica, antidiarreicos y budesonida; un paciente del grupo dupilumab QW recibió prednisolona sistémica y fluticasona. Tres pacientes se sometieron a un procedimiento de rescate: dilatación esofágica en un paciente del grupo placebo y otro del grupo dupilumab Q2W; y dilatación del píloro en un paciente del grupo dupilumab QW. El 8,4% de los pacientes utilizaron medicación prohibida durante el periodo de 24 semanas de tratamiento (10,3%, 8,8% y 6,2% de los pacientes de los grupos placebo, dupilumab QW y dupilumab Q2W, respectivamente). La medicación prohibida más frecuente fueron los corticosteroides sistémicos, que en todos los casos se administraron ≥ 10 días antes de la biopsia de la semana 24.

Los resultados de las variables co-principales y secundarias clave de la parte B se resumen en la tabla 3 del anexo.

La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica en la semana 24 fue superior en los grupos dupilumab QW (47/80; 58,8%) y dupilumab Q2W (49/81; 60,5%) que en el grupo placebo (5/79; 6,3%). La diferencia en la media de mínimos cuadrados entre los grupos dupilumab QW y placebo fue del 53,5% (IC95%: 41,20 a 65,79; $p < 0,0001$), con un NNT de 2. La diferencia entre los grupos dupilumab Q2W y placebo fue del 56,0% (IC95%: 43,44 a 68,54; $p < 0,0001$), con un NNT de 2. Los análisis de sensibilidad utilizando diferentes métodos de imputación produjeron resultados similares. No se llevó a cabo una comparación entre los grupos dupilumab QW y Q2W.

El diario electrónico para la puntuación DSQ debía ser completado diariamente por los pacientes. La puntuación diaria podía variar entre 0 y 6 y la puntuación bisemanal entre 0 y 84. Las puntuaciones más altas indican peores síntomas de disfagia. Se requirió un mínimo de 8 entradas en el diario para cada periodo de 14 días. El tratamiento con dupilumab QW mejoró significativamente la puntuación DSQ total en comparación con placebo en la semana 24, con un cambio absoluto en la media de mínimos cuadrados desde el valor basal de -23,78 puntos en el grupo dupilumab QW frente a -13,86 puntos en el grupo placebo (diferencia = -9,92; IC95%: -14,81 a -5,02; $p < 0,0001$). La mejora en la puntuación DSQ en el grupo dupilumab QW se observó desde la semana 4 de tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos dupilumab Q2W y placebo (diferencia = -0,51; IC95%: -5,42 a 4,41; $p = 0,84$). Los análisis de sensibilidad utilizando diferentes métodos de imputación para los datos faltantes produjeron resultados consistentes con el análisis principal.

Parte C

Al final del periodo de tratamiento doble ciego (semana 24), los pacientes de las partes A y B tuvieron la opción de entrar en un periodo de extensión de tratamiento activo de 28 semanas (parte C), en el que todos los pacientes recibieron dupilumab (independientemente del grupo al que fueran aleatorizados durante las partes A y B).

Se excluyeron de la parte C los pacientes que durante la parte A o la parte B desarrollaron un evento adverso (EA) grave o un EA relacionado con el tratamiento que, en opinión del investigador, pudiera suponer un riesgo inaceptable para el tratamiento continuado. Se excluyeron también los pacientes que presentaron un cumplimiento bajo o no pudieron completar las evaluaciones requeridas por el estudio, así como las pacientes que se quedaron embarazadas, los pacientes que habían interrumpido el estudio prematuramente, a los que no se les practicó una endoscopia con biopsias antes de recibir tratamiento de rescate o aquellos con hipersensibilidad sistémica a dupilumab o los excipientes.

En la parte C no se incluyeron variables principales de eficacia; todas las variables de eficacia analizadas en las partes A y B se evaluaron también en la parte C como variables secundarias.

De la parte A, pasaron a la parte C un total de 77 pacientes (37 procedentes del grupo placebo y 40 procedentes del grupo dupilumab). Sus características demográficas fueron consistentes con las descritas en la parte A. Al inicio de la parte C, la media del recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos era de 66,7 eos/hpf en los pacientes procedentes del grupo placebo y de 12,3 eos/hpf en los pacientes procedentes del grupo dupilumab. Todos estos pacientes recibieron al menos una dosis de dupilumab 300 mg QW durante la parte C. En el momento del corte de datos, 66 de los 77 pacientes (85,7%) habían completado la semana 52 de tratamiento, 5 (6,5%) habían interrumpido la parte C y 6 (7,8%) continuaban en ella.

Los datos de los pacientes procedentes de la parte A que pasaron a la parte C indican un mantenimiento de la eficacia hasta las 52 semanas de tratamiento. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión histológica en el grupo dupilumab QW/dupilumab QW fue del 68,4% al inicio de la parte C (24 semanas) y del 55,9% al final de la parte C (52 semanas). El 60% de los pacientes del grupo placebo/dupilumab QW había alcanzado la remisión histológica al final de la parte C (52 semanas). Con respecto a la puntuación DSQ total, en el grupo dupilumab QW/dupilumab QW, el cambio desde el valor basal fue de -21,15 puntos a las 24 semanas y de -23,44 puntos a las 52 semanas. El cambio medio en la puntuación DSQ total en el grupo placebo/dupilumab QW fue de -21,71 puntos en la semana 52. Los resultados del resto de variables secundarias evaluadas son similares a los presentados y apoyan el mantenimiento de la eficacia del tratamiento con dupilumab QW (15).

En el momento de la solicitud de autorización, la parte C del estudio todavía estaba en marcha para los pacientes procedentes de la parte B. En total, entraron en la parte C 227 pacientes procedentes de la parte B. Sus características demográficas fueron consistentes con las descritas para la población de la parte B. Los pacientes que durante la parte B recibieron placebo, fueron aleatorizados de nuevo en proporción 1:1 para recibir dupilumab 300 mg QW o dupilumab

300 mg Q2W; el resto de pacientes de la parte B continuaron con el mismo régimen de tratamiento de dupilumab que estuviesen recibiendo durante esa parte. De los 227 pacientes procedentes de la parte B que entraron en la parte C, 111 recibieron dupilumab QW (37 del brazo placebo y 74 del brazo dupilumab QW) y 116 recibieron dupilumab Q2W (37 del grupo placebo y 79 del grupo dupilumab Q2W). De los 79 adolescentes que participaron en la parte B (aproximadamente el 33% de la población), 75 entraron en la parte C (26/27 del grupo dupilumab Q2W, 24/26 del grupo dupilumab QW y 25/26 del grupo placebo).

Los pacientes del grupo dupilumab QW/dupilumab QW mostraron resultados numéricamente superiores a los del grupo dupilumab Q2W/dupilumab Q2W en todas las variables evaluadas. Además, la eficacia en los pacientes tratados con dupilumab QW/dupilumab QW continuó mejorando durante la parte C. El 58,8% de los pacientes había alcanzado la remisión histológica en la semana 24, durante la parte B, y el 84,6% la alcanzó tras 52 semanas de tratamiento, una vez finalizada la parte C. Todos los pacientes tratados con dupilumab QW/dupilumab QW alcanzaron recuentos de eosinófilos <15 eos/hpf a las 52 semanas (el 74,9% a las 24 semanas). Algo similar ocurrió con la puntuación DSQ, cuyo cambio desde el valor basal en los pacientes del grupo dupilumab QW/dupilumab QW fue de -23,78 puntos en la semana 24 y de -30,26 en la semana 52. Los pacientes que previamente habían recibido placebo, durante las 28 semanas de tratamiento con dupilumab QW en la parte C lograron mejoras similares a las observadas para los pacientes que habían recibido dupilumab QW durante las 24 semanas de la parte B.

Resultados agrupados de las partes A y B por edad

Teniendo en cuenta los resultados agrupados de las partes A y B, en el grupo de pacientes de entre 12 y 18 años, la proporción de pacientes que alcanzó la remisión histológica a las 24 semanas fue de 19/37 (51,4%) en el grupo dupilumab QW y de 2/35 (5,7%) en el grupo placebo. En el grupo de pacientes ≥18 años de edad, estas proporciones fueron de 53/85 (62,4%) y 5/83 (6,0%), respectivamente. El cambio desde el valor basal hasta la semana 24 en la puntuación DSQ en pacientes de entre 12 y 18 años fue de -21,7 puntos en el grupo dupilumab QW (n=37) y de -17,23 puntos en el grupo placebo (n=35); mientras que en el grupo de pacientes ≥18 años fue de -23,57 y -10,06 puntos, respectivamente. La diferencia entre el grupo tratamiento y el grupo placebo fue más marcada en los pacientes adultos posiblemente debido a un mayor efecto placebo en la población adolescente.

Adicionalmente se utilizaron los datos agrupados de las partes A y B para evaluar la remisión clínico-patológica (definida como la proporción de pacientes que lograron recuentos de eosinófilos intraepiteliales en el esófago ≤6 eos/hpf y una reducción desde el valor basal en la puntuación DSQ ≥30%). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínico-patológica fue del 41,0% (50/122) en el grupo dupilumab QW y del 4,2% (5/118) en el grupo placebo, siendo la diferencia entre ambos grupos del 37,7% (IC95%: 28,13 a 47,33; p<0,0001). Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados (grupo de edad, sexo, raza, duración de la EEO y uso previo de corticosteroides tópicos de glútidos).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño del estudio R668-EE-1774 se considera adecuado. Ambas variables principales: la reducción del recuento de eosinófilos intraepiteliales en el esófago y la disminución de los síntomas de disfagia, se consideran relevantes para determinar la eficacia de un medicamento en la EEO.

El estudio se llevó a cabo durante la pandemia del COVID-19, lo que dio lugar a numerosas modificaciones y desviaciones del protocolo. La desviación del protocolo más frecuente pertenecía a la categoría de “procedimiento no realizado”, siendo la más frecuente no haber completado el diario electrónico para la valoración DSQ más de 6 veces en un periodo de 14 días. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad utilizando distintos algoritmos de puntuación DSQ para evaluar la robustez del análisis principal. Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis principal y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) concluyó que las desviaciones del protocolo no habían afectado a los objetivos, resultados de eficacia ni interpretación de los resultados del estudio (15).

Seguridad

La base de datos de seguridad incluye datos de 367 pacientes procedentes de un estudio de soporte de fase 2 de 12 semanas de duración (R668-EE-1324) y del estudio de fase 3 (R668-EE-1774), incluyendo las partes A, B y la parte A/C. De estos, 263 pacientes recibieron dupilumab (73 adolescentes, de los que 46 recibieron la dosis propuesta, 10 de ellos durante aproximadamente 1 año). Por solicitud del CHMP, se aportaron datos adicionales de 75 pacientes adolescentes de la parte B/C, de los que 24 habían recibido dupilumab 300 mg QW durante aproximadamente 1 año.

Parte A

Durante la parte A del ensayo, la incidencia de EA fue similar entre los grupos placebo (82,11%) y dupilumab QW (85,7%). La mayor incidencia de EA se dio en la categoría de trastornos generales y condiciones en el lugar de administración (38,5% en el grupo placebo y 40,5% en el grupo dupilumab QW), principalmente por reacciones en el lugar de inyección. Todas las reacciones en el lugar de inyección fueron de intensidad leve o moderada y todas se resolvieron. Durante la parte A no se produjeron eventos de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacciones anafilácticas) y tampoco fallecimientos con el uso de dupilumab 300 mg QW.

La frecuencia de EA de la categoría "infecciones e infestaciones" fue superior en el grupo dupilumab QW (15 pacientes, 35,7%) que en el grupo placebo (10 pacientes, 25,6%), con la diferencia debida principalmente a las infecciones del tracto respiratorio superior (9,5% vs. 0%).

Se produjeron 2 EA graves en el grupo dupilumab 300 mg (dolor abdominal y pólipo uterino) y 1 en el grupo placebo (ideación suicida). Todos los EA graves se consideraron no relacionados con el tratamiento. Un paciente del grupo dupilumab QW interrumpió permanentemente el tratamiento debido a un EA no grave de artralgia.

En general, la incidencia de EA en pacientes adolescentes fue similar a la de adultos, aunque la frecuencia de EA de la categoría de trastornos generales y condiciones en el lugar de administración asociadas a las inyecciones fue superior en los pacientes adolescentes (44,4% en el grupo placebo y 54,5% en el grupo dupilumab) que en pacientes adultos (36,7% y 35,5%, respectivamente).

Parte B

La incidencia de EA reportados durante la parte B fue superior en los grupos dupilumab (Q2W: 77,8%; QW: 83,8%) que en el grupo placebo (70,5%). Los EA más frecuentes pertenecieron a la categoría "trastornos generales y condiciones en el lugar de administración", reportados en el 56,8%, 42,5% y 39,7% de los pacientes, respectivamente, y tratándose principalmente de reacciones en el lugar de inyección incluyendo eritema, dolor y hematomas. Todas las reacciones en el lugar de inyección fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron.

Se produjo una mayor incidencia de EA de la categoría infecciones e infestaciones en los grupos dupilumab (Q2W: 32,1%; QW: 30,0%) en comparación con el grupo placebo (23,1%), principalmente debido a una mayor incidencia de COVID-19 en los grupos dupilumab (6,2%, 5,0% y 0% en dupilumab Q2W, QW y placebo, respectivamente). La mayor parte de los eventos de COVID-19 fueron leves y ninguno supuso la interrupción del tratamiento; se produjo un evento de COVID-19 de intensidad grave en el grupo dupilumab QW, que se resolvió en 19 días. Los EA de COVID-19 se consideraron no relacionados con el tratamiento y se produjeron en pacientes no vacunados o no completamente vacunados. Se llevó a cabo una revisión de la tasa de casos de COVID-19 reportados durante el uso de dupilumab, calculada utilizando datos post-comercialización de farmacovigilancia globales; sin que se encontrase un incremento de infección por COVID-19 con el uso de dupilumab, en comparación con las tasas de incidencia de COVID-19 de 6 países (Estados Unidos, Colombia, Brasil, Reino Unido, Emiratos Árabes y Canadá).

Se produjeron 5 EA graves en el grupo dupilumab QW (depresión suicida, colitis por *Campylobacter*, creatina fosfoquinasa anormal en sangre, cáncer de mama y neumonía por aspiración), 1 en el grupo dupilumab Q2W (ideación

suicida) y otro en el grupo placebo (cambios en el estado mental). De los 7 EA graves, 5 se produjeron en adolescentes, de los que 4 ocurrieron en el grupo dupilumab QW. Sin embargo, ningún EA grave se consideró relacionado con el tratamiento; todos los pacientes presentaban etiologías o factores de riesgo en el historial médico y no se identificó ningún patrón. Ningún EA grave supuso la interrupción del tratamiento.

Se produjeron 2 EA de especial interés clasificados como reacciones de hipersensibilidad sistémica, uno en el grupo dupilumab QW y otro en el grupo placebo. El evento del grupo dupilumab QW se resolvió tras un breve retraso en el tratamiento.

En la población adolescente, también se reportó una mayor tasa de EA en los grupos dupilumab (QW: 92,3%; Q2W: 85,2%) que en el grupo placebo (73,1%), principalmente por trastornos generales y condiciones en el lugar de administración; la mayor parte de EA fueron de intensidad leve o moderada. Un paciente adolescente del grupo dupilumab Q2W presentó 2 EA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento (malformación congénita de arterias coronarias y disnea).

No se observaron cambios clínicamente relevantes ni diferencias entre los grupos de tratamiento en los valores de laboratorio, signos vitales, electrocardiograma o examen físico, con la excepción de mayores reducciones de eosinófilos en los grupos dupilumab QW y Q2W con respecto al grupo placebo.

En general, los datos de seguridad reportados en el estudio de fase 2 (R668-EE-1324) están en línea con los reportados durante el estudio de fase 3 (R668-EE-1774). Durante el periodo de tratamiento no se reportaron EA graves y los 3 que se reportaron durante el periodo de seguimiento no se consideraron relacionados con el tratamiento.

Parte C

El perfil de seguridad en el periodo de tratamiento de 28 semanas de la parte A/C fue consistente con el observado en adultos y adolescentes durante las 24 semanas de la parte A. La mayor parte de los EA adversos fueron de intensidad leve o moderada. En el grupo placebo/dupilumab, el 73,0% de los pacientes presentaron algún EA y el 40,5% presentaron algún EA relacionado con el tratamiento. En el grupo dupilumab/dupilumab, estas proporciones fueron del 60,0% y 20,0%, respectivamente. Por lo tanto, la incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue superior en los pacientes previamente tratados con placebo, efecto debido principalmente a la incidencia de reacciones en el lugar de inyección. Esto es consistente con lo observado en otros ensayos clínicos con dupilumab, en los que las reacciones en el lugar de inyección tienden a ocurrir más frecuentemente durante las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento.

En el grupo placebo/dupilumab QW se produjeron 2 EA que conllevaron la interrupción permanente del tratamiento: 1 evento de artralgia y 1 EA grave (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), que se resolvió rápidamente sin un tratamiento específico. En el grupo dupilumab/dupilumab no se produjeron EA que conllevaran la interrupción permanente del tratamiento. Un paciente del grupo dupilumab/dupilumab reportó un EA de especial interés en la categoría de reacción anafiláctica y shock anafiláctico, que se relacionó con una alergia alimentaria y no con el tratamiento.

No se observaron tendencias clínicamente relevantes en los valores de laboratorio, signos vitales, ECG o examen físico.

Se observaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) en el 7% de los pacientes (5 de 71), la mayoría de los cuales mostraron una respuesta transitoria y con titulación baja. Un paciente presentó un título moderado y fue positivo también para anticuerpos neutralizantes en la parte C.

En cuanto a los pacientes de la parte B/C, la incidencia de EA varió entre el 59,5% en el grupo placebo/dupilumab Q2W y el 70,9% en el grupo dupilumab Q2W/dupilumab Q2W. La proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento fue superior en los pacientes que recibieron dupilumab Q2W, independientemente del tratamiento que hubieran recibido previamente durante la parte B (32,4% en placebo/dupilumab Q2W y 31,6% en dupilumab

Q2W/dupilumab Q2W vs. 18,9% en placebo/dupilumab QW y dupilumab QW/dupilumab QW). El EA más frecuente fue de la categoría de trastornos generales y condiciones en el lugar de administración (30,3%; 46/152 pacientes adultos). La mayor parte de los EA fueron de intensidad leve, no se produjeron fallecimientos y no se identificaron señales de seguridad nuevas.

Datos de seguridad pediátricos

Se llevó a cabo un análisis conjunto de los datos de las partes A y B por subgrupos de edad. Entre ambos ensayos se incluyeron 64 adolescentes (35 en el grupo placebo, 27 en dupilumab Q2W y 37 en dupilumab QW). En general, la incidencia de EA fue más alta en los pacientes adolescentes que en los adultos (dupilumab QW: 94,6% en adolescentes vs. 80,0% en adultos; dupilumab Q2W: 85,2% en adolescentes vs. 74,1% en adultos; placebo: 80,0% en adolescentes vs. 72,0% en adultos). Los EA de la categoría “trastornos generales y condiciones en el lugar de administración” fueron los más frecuentes también en adolescentes (51,4% en los grupos dupilumab y placebo y 59,3% en el grupo dupilumab Q2W). Las reacciones en el lugar de inyección fueron el EA más frecuente en pacientes adolescentes en todos los grupos de tratamiento, con la incidencia más alta (40,0%) en el grupo placebo, vs. 32,4% en dupilumab QW y 33,3% en dupilumab Q2W. Entre la población adulta, la incidencia fue inferior que en adolescentes y también hubo más variabilidad, siendo la incidencia inferior en el grupo placebo (35,4%) y la más alta en el grupo dupilumab Q2W (55,6%).

También fueron frecuentes los EA de la categoría “infecciones e infestaciones”, con la incidencia más baja en el grupo placebo en ambos grupos de edad (28,6% en adolescentes y 23,2% en adultos). En el grupo dupilumab QW estas incidencias fueron del 35,1% en adolescentes y del 30,6% en adultos; y en el grupo dupilumab Q2W, del 33,3% y el 31,5%, respectivamente.

Valoración del beneficio clínico

El recuento de eosinófilos intraepiteliales en el esófago es un criterio diagnóstico para la EEO. El umbral que se ha utilizado en los estudios para definir la remisión histológica (<6 eos/hpf) es más restrictivo que el utilizado en la práctica clínica (<15 eos/hpf). El test DSQ es una medida reportada por el paciente bien definida, válida y confiable, que se ha desarrollado y probado tanto en adultos como en adolescentes con EEO. Por lo tanto, las variables co-principales se consideran adecuadas para evaluar la eficacia de dupilumab en pacientes con EEO (15).

Dupilumab 300 mg QW ha mostrado mejoras clínicamente relevantes de los signos y síntomas de la EEO, tanto en pacientes adultos como en adolescentes con carga de la enfermedad sustancial. En los estudios se han observado efectos beneficiosos consistentes en múltiples variables histológicas, endoscópicas y reportadas por el paciente, demostrando la eficacia del tratamiento con dupilumab 300 mg QW en pacientes con EEO. Los resultados de la parte C muestran que estas mejoras se mantienen o incluso se incrementan con el tratamiento a largo plazo hasta la semana 52.

Discusión

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica, inflamatoria e inmunomediada, que tiene repercusiones importantes sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen, afectando al funcionamiento social y psicológico, lo que hace necesario tratar a los pacientes con enfermedad activa o síntomas persistentes (12). Los principales síntomas son la disfagia y la impactación de alimentos. La impactación de alimentos es un evento traumático para los pacientes y a menudo supone visitas a urgencias y requiere intervención endoscópica para eliminar los alimentos impactados. Otras complicaciones incluyen estenosis, dismotilidad esofágica, aumento de infecciones esofágicas, aspiración y ruptura esofágica espontánea (15).

El tratamiento convencional de la EEO consiste en eliminación de alérgenos mediante restricción dietética, tratamiento con IBP y el uso de corticoides tópicos como budesonida en comprimidos bucodispersables para mayores de 18 años y diversas fórmulas magistrales para menores de edad. Las dietas de eliminación de 6 alimentos logran la remisión clínica e histológica aproximadamente en el 74% de los pacientes, sin embargo, se asocian a un bajo cumplimiento y a un incremento en el número de endoscopias, por lo que se suelen recomendar dietas más simples, con eliminación de 2 a 4 alimentos, que han mostrado eficacia en el 30-50% de los pacientes. El uso de IBP (fuera de indicación) a dosis altas (por ejemplo, omeprazol 20 mg cada 12 h) ha mostrado tasas de respuesta en aproximadamente el 50% de los pacientes. En aquellos pacientes que responden a los IBP, estos parecen ser eficaces también como tratamiento de mantenimiento, si bien los datos son limitados (13).

Budesonida en comprimidos bucodispersables es el único medicamento (además de dupilumab) que ha recibido autorización en la UE para el tratamiento de la EEO. Está designado como medicamento huérfano e indicado para el tratamiento de la EEO en adultos (mayores de 18 años). Su formulación permite que el principio activo se libere en el esófago. Ha demostrado su eficacia en la remisión y el mantenimiento de la misma en dos ensayos clínicos de fase 3: BUL-1/EEA y BUL-2/EER. BUL-1/EEA fue un ensayo clínico de fase III aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 88 pacientes adultos con EEO activa. En él, budesonida (en dosis de 1 mg dos veces al día) logró la remisión clínico-patológica (definida como <16 eos/mm² [equivalente a <5 eos/hpf] y ausencia o síntomas mínimos de disfagia o dolor al tragar) en el 57,6% de los pacientes (frente al 0% de los tratados con placebo) en 6 semanas de tratamiento. En la fase de extensión abierta del tratamiento durante 6 semanas adicionales, el porcentaje de pacientes con remisión clínico-patológica aumentó al 84,7%. En el estudio BUL-2/EER, de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, participaron 204 pacientes adultos con EEO en remisión clínico-patológica. Budesonida logró mantener en remisión hasta la semana 48 al 73,5% de los pacientes tratados con 0,5 mg 2 veces al día y el 75% de los tratados con 1 mg 2 veces al día (frente al 4,4% de los pacientes tratados con placebo) (16). Aunque budesonida comprimidos bucodispersables no ha sido aún evaluada en población pediátrica, sí existen datos de ensayos clínicos con otras formulaciones de corticoides tópicos en niños con EEO, incluyendo formulaciones viscosas orales de budesonida (13), si bien, al tratarse de fórmulas magistrales, es esperable que estén sujetas a una mayor variabilidad.

La eficacia de dupilumab en el tratamiento de la EEO se ha evaluado a partir de un protocolo de tres partes que consta de dos estudios aleatorizados por separado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos, controlados con placebo, de 24 semanas de tratamiento (partes A y B) y una fase de extensión del tratamiento activo de 28 semanas adicionales (parte C).

Los resultados de las partes A y B muestran que, a las 24 semanas, la proporción de pacientes que alcanzan recuentos de eosinófilos intraepiteliales en el esófago ≤ 6 eos/hpf (lo que indica reducción de la inflamación esofágica) es superior en los pacientes tratados con dupilumab 300 mg QW (59,55% en la parte A y 58,8% en la parte B) que en los tratados con placebo (5,1% en la parte A y 6,3% en la parte B). Asimismo, los pacientes tratados con dupilumab mostraron mejoras superiores en el cuestionario DSQ (-21,92 y -23,78 puntos en las partes A y B, respectivamente) que los tratados con placebo (-9,60 y -13,86 puntos, respectivamente), lo que indica una mejora en los síntomas clínicos de disfagia. Estos resultados se consideran clínicamente relevantes. Por otra parte, los resultados de las numerosas variables secundarias muestran respuestas consistentes, con mejoras en los síntomas de la EEO, calidad de vida relacionada con la salud y variables histológicas, endoscópicas y moleculares. Los resultados de la parte C muestran que estas mejoras se mantienen o incluso se incrementan con el tratamiento continuado hasta la semana 52. Los resultados del subgrupo de pacientes adolescentes fueron similares a los observados en adultos, con un 51,4% de pacientes que alcanzan recuentos de eosinófilos intraepiteliales ≤ 6 eos/hpf con el tratamiento con dupilumab 300 mg QW frente a un 5,7% de los tratados con placebo; y con una reducción de -21,07 puntos en el cuestionario DSQ en los pacientes tratados con dupilumab (n=37) frente a -17,23 puntos en el grupo placebo (n=35) (datos agrupados de las partes A y B). Los cambios

en la puntuación DSQ con respecto a placebo son menores en la población adolescente que en la población adulta, debido, en parte, a un mayor efecto placebo en esta población (15).

La seguridad de dupilumab en régimen de 300 mg QW ya ha sido evaluada en distintos ensayos para otras indicaciones (dermatitis atópica, asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal), con aproximadamente 3000 pacientes expuestos. No se han identificado nuevas señales de seguridad asociadas al uso de dupilumab en pacientes con EEO. La tasa de EA graves y EA que conllevaron la interrupción del tratamiento ha sido baja en todos los grupos de tratamiento y no se ha identificado ningún patrón claro que indique su relación con el tratamiento de estudio. En general, el perfil de seguridad en adolescentes es similar al de adultos, aunque con una frecuencia algo superior de EA (15).

Dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. No se ha estudiado la dosificación más allá de las 52 semanas (14). Existen datos que muestran un empeoramiento en la puntuación DSQ después de 12 semanas tras interrumpir el tratamiento con dupilumab (17). Aunque los datos indican que el uso continuado de dupilumab 300 mg QW durante un año fue generalmente bien tolerado, no queda claro si esta frecuencia de administración es necesaria después de que el paciente alcance la remisión o tras el primer año de terapia.

La incidencia de reacciones en el lugar de inyección fue alta y, aunque estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, la alta incidencia puede afectar a la adherencia de los pacientes al tratamiento, especialmente en los pacientes más jóvenes. No obstante, teniendo en cuenta que la tasa de interrupciones del tratamiento debidas a EA fue, en general, baja, no es posible afirmar que el fármaco tenga problemas de adherencia. Por otro lado, el modo de administración subcutáneo puede suponer una ventaja añadida para aquellos pacientes con disfagia intensa o dificultades para recibir tratamiento por vía oral.

Otro aspecto relevante a tener en cuenta es que existe una asociación entre la EEO y otras patologías atópicas. Dado que dupilumab tiene indicación en otras patologías como la dermatitis atópica moderada-grave o el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre o elevada fracción de óxido nítrico exhalado, podría ser una opción de tratamiento interesante para pacientes que presenten EEO con alguna de estas otras patologías de forma concomitante. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la periodicidad de administración recomendada para el tratamiento de la EEO es más intensa que la recomendada para el resto de patologías (si bien también existen datos con la dosis de 300 mg QW en asma y dermatitis atópica).

La indicación autorizada de dupilumab para EEO está restringida a pacientes que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales, mientras que la indicación de budesonida comprimidos bucodispersables no incluye esta restricción. Hasta el momento, dupilumab es el único fármaco que tiene indicación autorizada para el tratamiento de la EEO en menores de 18 años. No existen estudios directos ni indirectos que comparen la eficacia de dupilumab en el tratamiento de la EEO con la de budesonida o la de otros tratamientos utilizados habitualmente en esta patología. Sin embargo, los estudios de dupilumab se han llevado a cabo en una población con EEO altamente sintomática a pesar de estar ampliamente pre-tratada. Todos los pacientes incluidos eran no respondedores al tratamiento con IBP a altas dosis. Además, la mayoría de los pacientes habían utilizado previamente corticosteroides tópicos (74,1% de los pacientes de la parte A y 73,3% de la parte B). El 49,2% de los pacientes de la parte B tenían antecedentes de respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a corticosteroides tópicos deglutidos. Por tanto, dupilumab se considera una opción adecuada para el tratamiento de la EEO en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso mínimo de 40 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales, como los IBP y los corticosteroides tópicos.

Conclusión

El tratamiento semanal con dupilumab 300 mg ha demostrado beneficios clínicamente relevantes en el tratamiento de la EEo, tanto en pacientes adultos como en adolescentes, con carga de la enfermedad sustancial. Los estudios han mostrado efectos beneficiosos estadísticamente significativos y clínicamente relevantes tanto en variables histológicas (reducción en el recuento de eosinófilos intraepiteliales esofágicos por debajo de 6 eos/hpf) como en el cuestionario de síntomas de disfagia (DSQ), así como en otras variables endoscópicas y reportadas por el paciente.

El tratamiento con dupilumab 300 mg una vez a la semana fue generalmente bien tolerado, sin que se detectasen señales de seguridad adicionales a las previamente identificadas en estudios para otras indicaciones. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de inyección, de intensidad leve a moderada. Aunque dupilumab está indicado para el tratamiento a largo plazo, no se ha estudiado su dosificación más allá de 52 semanas.

Hasta el momento, dupilumab es el único fármaco que tiene indicación autorizada para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en pacientes menores de 18 años.

Dupilumab se considera una opción adecuada para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso mínimo de 40 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales, como los inhibidores de la bomba de protones y los corticosteroides tópicos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación española de pediatría (AEP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Esofagitis Eosinofílica (AEDESEO), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Dupilumab	Budesónida	Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol
Presentación	Solución inyectable de dupilumab 200 mg o 300 mg en jeringa o pluma precargada.	Comprimidos bucodispersables con 0,5 mg o 1 mg de budesonida.	Comprimidos
Posología	300 mg cada semana administrados por inyección subcutánea.	<p><u>Inducción de la remisión:</u> un comprimido de 1 mg por la mañana y otro por la noche.</p> <p><u>Mantenimiento de la remisión:</u> un comprimido de 0,5 mg por la mañana y otro por la noche o un comprimido de 1 mg por la mañana y otro por la noche, según las necesidades clínicas individuales de cada paciente.</p>	20-40 mg/12 h
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de EEO en adultos y adolescentes a partir de 12 años, con peso mínimo de 40 kg, que no están adecuadamente controlados, son intolerantes o no son candidatos a la terapia con medicamentos convencionales.	Tratamiento de la EEO en adultos (mayores de 18 años).	No
Efectos adversos	<p>Las reacciones adversas (RA) más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de inyección, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa.</p> <p>Se notificó una RA adicional de hematomas en el lugar de inyección en EEO. Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica.</p>	Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones fúngicas de la boca, faringe y esófago.	Cefalea, diarrea, dolor abdominal

Utilización de recursos*	El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la EEO. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador.	Dispensación en oficinas de farmacia	Dispensación en oficinas de farmacia
Conveniencia**	Vía subcutánea	Vía oral	Vía oral
Otras características diferenciales	No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.	No indicado en población pediátrica. Interacción con inhibidores de CYP3A4, estrógenos, anticonceptivos orales, glucósidos cardíacos y saluréticos.	

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Tabla 2. Resultados de las variables co-principales y variables secundarias clave en la población completa (FAS: Full Analysis Set) de la parte A del estudio R668-EE-1774.

Variables en la semana 24	Placebo (N=39)	Dupilumab 300 mg QW (N=42)	Diferencia vs. placebo. LS Mean (IC95%)
Variables co-principales			
Proporción de pacientes que lograron ≤ 6 eos/hpf ¹	2 (5,1%)	25 (59,5%)	55,3 (39,58 a 71,04) p<0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación DSQ total. LS mean (DE) ²	-9,60 (2,79)	-21,92 (2,53)	-12,32 (-19,11 a -5,54) p=0,0004
Variables secundarias clave			
Cambio porcentual en el recuento de eosinófilos desde el valor basal. LS mean (DE) ⁴	-2,98 (7,6)	-71,24 (6,95)	-68,26

			(-86,9 a -49,62) p<0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación media de grado de la escala EoEHSS. LS mean (DE) ³	-0,001 (0,0588)	-0,761 (0,0573)	-0,759 (-0,906 a -0,613) p<0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación media de estadio de la escala EoEHSS. LS mean (DE) ³	-0,012 (0,057)	-0,753 (0,056)	-0,741 (-0,884 a -0,598) p<0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación total EoE-EREFS. LS mean (DE) ³	-0,3 (0,41)	-3,2 (0,41)	-2,9 (-3,91 a -1,84) p<0,0001

¹ Los pacientes con endoscopia faltante en la semana 24 se imputaron por el método de imputación múltiple si se debió a la COVID-19; si se debió a otra causa, los pacientes se consideraron no respondedores.

² Imputación múltiple para los datos perdidos debidos a cualquier causa.

³ Los datos perdidos se imputaron por WOCF (*Worst Observation Carried Forward*) cuando no se debieron a COVID-19 y por imputación múltiple si se debieron a COVID-19.

LS mean = media de mínimos cuadrados.

DE = desviación estándar.

DSQ = *Dysphagia Symptom Questionnaire*.

EoEHSS = *Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*.

EoE-EREFS = *Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score*.

Tabla 3. Resultados de las variables co-principales y variables secundarias clave en la población completa (FAS: Full Analysis Set) de la parte B del estudio R668-EE-1774.

Variables en la semana 24	Placebo (N=79)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=81)		Dupilumab 300 mg QW (N=80)	
		Valor (%)	Diferencia LS mean (IC95%)	Valor (%)	Diferencia LS mean (IC95%)
Variables co-principales					
Proporción de pacientes que alcanzan ≤6 eos/hpf	5 (6,3%)	49 (60,5%)	56,0 (43,44 a 68,54) p<0,0001	47 (58,8%)	53,5 (41,20 a 65,79) p<0,0001
Cambio absoluto en la puntuación DSQ total. LS mean (DE)	-13,86 (1,91)	-14,37 (1,86)	-0,51 (-5,42 a 4,41) p=0,8393	-23,78 (1,86)	-9,92 (-14,81 a -5,02) p<0,0001
Variables secundarias clave (resultados descriptivos)*					
Cambio porcentual desde el valor basal en el recuento de eosinófilos. LS mean (DE)	8,38% (10,09)	-70,84% (8,29)	-79,22% (-103,09 a -55,34)	-80,24% (8,34)	-88,62% (-112,19 a -65,05)

			p<0,0001		p<0,0001
Cambio absoluto en la puntuación media de grado EoEHSS. LS mean (DE)	-0,148 (0,046)	-0,814 (0,042)	-0,666 (-0,777 a -0,554) p<0,0001	-0,830 (0,043)	-0,682 (-0,793 a -0,571) p<0,0001
Cambio absoluto en la puntuación media de estadio EoEHSS. Ls mean (DE)	-0,132 (0,044)	-0,793 (0,040)	-0,661 (-0,767 a -0,554) p<0,0001	-0,804 (0,041)	-0,672 (-0,778 a -0,566) p<0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación total EoE-EREFS. LS mean (DE)	-0,6 (0,38)	-4,6 (0,34)	-3,9 (-4,86 a -3,02) p<0,0001	-4,5 (0,36)	-3,8 (-4,77 a -2,93) p<0,0001

* Debido al orden jerárquico pre-establecido para el análisis de las variables y al hecho de que la diferencia entre dupilumab Q2W y placebo no fuese significativa en términos de puntuación DSQ total, los resultados de las variables secundarias clave se aportan únicamente a modo descriptivo.

LS mean = media de mínimos cuadrados.

DE = desviación estándar.

DSQ = *Dysphagia Symptom Questionnaire*.

EoEHSS = *Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*.

EoE-EREFS = *Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score*.

Referencias

1. Gomez Torrijos E, Gonzalez-Mendiola R, Alvarado M, Avila R, Prieto-Garcia A, Valbuena T, et al. Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:247.
2. Khokhar D, Marella S, Idelman G, Chang JW, Chehade M, Hogan SP. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(10):1142-1156.
3. Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, Vespa E, Cariani E, Pelaia C, et al. Type 2 Inflammation in Eosinophilic Esophagitis: From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Front Physiol*. 2022;12:815842.
4. Wąsik J, Małecka-Wojcieszko E. Eosinophilic Esophagitis-What Do We Know So Far? *J Clin Med*. 2023;12(6):2259.
5. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Jan 19;15:17562848211068665.
6. van Rhijn BD, Smout AJ, Bredenoord AJ. Disease duration determines health-related quality of life in adult eosinophilic esophagitis patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(6):772-778.
7. Larsson H, Strobel MJ, Perez-Guagnelli E. Emotional Journey of Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Adv Ther*. 2023 Dec;40(12):5254-5270.
8. Gómez de la Fuente E, Alobid I, Ojanguren I, Rodríguez-Vázquez V, Pais B, Reyes V, Espinosa M, Luca de Tena Á, Muerza I, Vidal-Barraquer E. Addressing the unmet needs in patients with type 2 inflammatory diseases: when quality of life can make a difference. *Front Allergy*. 2023 Nov 9;4:1296894.
9. Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, Spergel JM. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):415-419.
10. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):300-306.
11. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J*. 2018;6(1):29-37.
12. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-358.
13. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459-1487.
14. Ficha técnica de Dupixent® (dupilumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf.
15. European Public Assessment Report (EPAR) for Dupixent® (Dupilumab). EMA/6467/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Ficha técnica de Jorveza® (budesonida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_es.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. EMA/113518/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-p46-010-epar-assessment-report_en.pdf.