

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica

IPT, 3/2019. VI

Fecha de publicación: 15 de enero de 2019[†]

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, no contagiosa, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso. Es una enfermedad crónica que cursa en brotes de duración e intensidad variable, periodos de remisión y, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad producen alteraciones importantes del sueño, secuelas psicológicas y sociales, y un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las formas moderadas y graves de la enfermedad.

Ocurre frecuentemente en familias con antecedentes de enfermedades atópicas como dermatitis atópica, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica. La gravedad de la enfermedad puede definirse según diferentes escalas, que miden: la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Las más ampliamente aceptadas son: SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) y EASI (*Eczema Area and Severity Index*), que no incluye síntomas subjetivos. Según estas escalas se puede definir la DA moderada a partir de un SCORAD >14 o un EASI 7,1-21 y DA grave como SCORAD >40 o EASI 21,1-50 (muy grave >50,1-72). Otras escalas empleadas son: IGA (*Investigator global assessment*), escala del 0 al 5 (*dermatitis aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave*) que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados; y el NRS (*Numerical Rating Scale*) escala numérica que mide la intensidad del prurito, siendo 10 la mayor intensidad (1-3).

La dermatitis atópica es una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia clásicamente estimada por encima del 20% en niños y del 1-3% en adultos. La prevalencia de DA grave en España es del 0,08%. El curso clínico y la presentación son heterogéneos. Mientras el 85% de los pacientes desarrollan por primera vez la enfermedad antes de los 5 años con resolución espontánea durante la niñez en la mayoría de los casos, la DA puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta para un número importante de pacientes. Algunas revisiones señalan hasta el 40% de los casos (3-6).

Se estima que un 61% de los pacientes adultos con DA padecen al menos un tipo de comorbilidad atópica, como asma o rinitis alérgica. También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer. Asimismo, la pérdida de la barrera protectora de la piel y la disregulación del sistema inmunológico aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves (7-9).

Los objetivos del tratamiento son reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento. El estándar de tratamiento se centra en el uso de antiinflamatorios tópicos (corticoides, inhibidores de la calcineurina) e

hidratación de la piel, pero los pacientes con enfermedad grave pueden requerir fototerapia o tratamiento sistémico con inmunosupresores convencionales o con fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales, aunque no tienen indicación en ficha técnica).

El manejo de las formas graves es un reto terapéutico y una necesidad médica no resuelta. Se estima que más de la mitad de los adultos en Reino Unido, Alemania y Francia tienen un control pobre, con altas tasas de enfermedad no controlada en las formas moderadas (55,5-69,8%) y graves (84,9-82,2%). La mayoría de los pacientes con enfermedad grave reportan un alto impacto en la calidad de vida y deterioro sustancial de las capacidades para desenvolverse en el trabajo cotidiano. Las altas tasas de DA no controlada a pesar de recibir tratamiento sugieren que la efectividad del tratamiento existente, incluido el tratamiento sistémico inmunosupresor, es limitada.

La decisión de iniciar el tratamiento sistémico en los pacientes con DA se basa en la evaluación de la gravedad y calidad de vida y al mismo tiempo en la consideración del estado general de salud de forma individualizada. Las formas graves de DA son en principio candidatas a tratamiento sistémico inmunosupresor (10).

DUPILUMAB (DUPIXENT®)

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R α / γ c), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 e IL-13 son citocinas clave de tipo 2 (incluidas en Th2) implicadas en la dermatitis atópica. Dupilumab está autorizado en la UE para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

La dosis recomendada es de 600mg subcutáneos (dosis de inducción) seguido de 300mg subcutáneos cada 2 semanas. Se debe considerar discontinuar el tratamiento en los pacientes que no han demostrado respuesta después de la semana 16. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas (11).

Eficacia

La eficacia y seguridad de dupilumab como monoterapia y en combinación con tratamiento corticoide tópico de potencia moderada han sido evaluadas en 3 ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO-1, SOLO-2 y CHRONOS). Se incluyeron 2119 pacientes con edad \geq 18 años, con DA moderada a grave definida por una puntuación en la escala IGA \geq 3, EASI \geq 16 y una afectación mínima del área de superficie corporal (BSA) \geq 10%. Todos los pacientes habían tenido respuesta inadecuada a la medicación tópica (12).

En los tres estudios, los pacientes recibieron: 1) dupilumab 600 mg sc el día 1, seguido de 300 mg sc una vez cada dos semanas (Q2W); o 2) dupilumab 600 mg sc el día 1, seguido de 300 mg sc una vez por semana (QW); o 3) placebo. Se les permitió recibir tratamiento de rescate, a partir de la semana 2, a criterio del investigador (que incluyó inmunosupresores sistémicos y corticoides orales) en los casos necesarios para controlar los síntomas de la DA. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados no respondedores.

SOLO-1 incluyó 671 pacientes, aleatorizados 1:1:1 a placebo, dupilumab 300 mg Q2W o dupilumab 300 mg QW con un período de tratamiento de 16 semanas.

SOLO-2 incluyó 708 pacientes, aleatorizados 1.1:1 a placebo, dupilumab 300 mg Q2W o dupilumab 300 mg QW con un período de tratamiento de 16 semanas.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de febrero de 2018.

CHRONOS incluyó 740 pacientes, aleatorizados 3:1:3 a placebo + corticosteroide tópico (TCS), dupilumab 300 mg Q2W + TCS y dupilumab 300 mg QW + TCS, con un periodo de tratamiento de 52 semanas. A los pacientes también se les permitió utilizar inhibidores tópicos de calcineurina (TCI).

En los tres estudios, las variables co-primarias de evaluación fueron 1) la proporción de pacientes con IGA 0 (aclaramiento total de la piel) ó 1 (blanqueamiento casi total de la piel) con una reducción de ≥ 2 puntos y 2) la proporción de pacientes con mejoría de un 75% en EASI (EASI-75), ambas en la semana 16. Las variables secundarias principales fueron: el porcentaje de pacientes con mejoría del prurito (reducción ≥ 4) medido por el promedio semanal del pico diario de prurito en la escala NRS desde la basal a la semana 2, 4 y 16; el porcentaje de pacientes con una mejoría del prurito (reducción de ≥ 3) medida por el promedio semanal del pico de prurito diario en la NRS desde la basal a la semana 16; el cambio porcentual en el promedio semanal del pico diario de prurito en la NRS desde la línea de base a la semana 16. En el estudio CHRONOS se incluyó EASI-75 e IGA 0-1 a la semana 52. Otras variables secundarias que se midieron fueron POEM (Patient Oriented Eczema Measure; escala 0-28 puntos), DLQI (Dermatology Life Quality Index; 0-30 puntos), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale; 0-42 puntos; 21 puntos para ansiedad y 21 para depresión).

Características basales

En SOLO-1 y SOLO-2, en todos los grupos de tratamiento, la edad media fue de 38,3 años, el peso medio de 76,9 kg, el 42,1% fueron mujeres y el 68,1% fueron de raza blanca. El 51,6% tenía una puntuación basal de IGA de 3 (DA moderada), el 48,3% tenía una IGA basal de 4 (DA grave) y el 32,4% de los pacientes habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos. El EASI basal fue 33, el promedio de prurito semanal en la NRS fue de 7,4, el valor SCORAD promedio basal fue de 67,8, el promedio basal de POEM fue de 20,5, el promedio basal de DLQI fue de 15,0, y la media basal de HADS fue de 13,3.

En el estudio CHRONOS, en todos los grupos de tratamiento la edad media fue 37,1 años, el peso medio 74,5 kg, el 39,7% fueron mujeres, el 66,2% fueron sujetos de raza blanca. El 53,1% tenía una puntuación basal IGA de 3, el 46,9% tenía una IGA basal de 4 y el 33,6% de los pacientes habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos. El EASI basal fue 32,5, el promedio basal de prurito semanal en la NRS fue de 7,3, el valor SCORAD basal promedio fue de 66,4, el promedio basal de POEM fue de 20,1, el promedio basal de DLQI fue de 14,5 y la media basal de HADS fue de 12,7.

Resultados de los estudios SOLO-1 y SOLO-2 (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados de la eficacia de Dupixent® en monoterapia en la semana 16 (GAC)

	SOLO 1 (GAC) ^a			SOLO 2 (GAC) ^a		
	Placebo	Dupixent 300 mg C2S	Dupixent 300 mg CS	Placebo	Dupixent 300 mg C2S	Dupixent 300 mg CS
<i>Pacientes aleatorizados</i>	224	224	223	236	233	239
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	10,3%	37,9% ^e	37,2% ^e	8,5%	36,1% ^e	36,4% ^e
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	24,6%	68,8% ^e	61,0% ^e	22,0%	65,2% ^e	61,1% ^e
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	14,7%	51,3% ^e	52,5% ^e	11,9%	44,2% ^e	48,1% ^e
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	7,6%	35,7% ^e	33,2% ^e	7,2%	30,0% ^e	30,5% ^e
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-37,6% (3,28)	-72,3% ^e (2,63)	-72,0% ^e (2,56)	-30,9% (2,97)	-67,1% ^e (2,52)	-69,1% ^e (2,49)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-29,0% (3,21)	-57,7% ^e (2,11)	-57,0% ^e (2,11)	-19,7% (2,52)	-51,1% ^e (2,02)	-53,5% ^e (2,03)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-26,1% (3,02)	-51,0% ^e (2,50)	-48,9% ^e (2,60)	-15,4% (2,98)	-44,3% ^e (2,28)	-48,3% ^e (2,35)
<i>Número de pacientes con puntuación basal de la NRS del prurito ≥ 4</i>	212	213	201	221	225	228
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^{c,d}	12,3%	40,8% ^e	40,3% ^e	9,5%	36,0% ^e	39,0% ^e

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^aEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b"Paciente que responde al tratamiento" se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") con una disminución de ≥ 2 puntos en una IGA de 0-4.

^cLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

^dUna proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Dupixent presentó una mejora en la NRS del prurito de ≥ 4 puntos en comparación con el placebo en la semana 2 ($p < 0,01$).

^e valor- $p < 0,0001$

Resultados del estudio CHRONOS (Tabla 2)

Tabla 2. Resultados de la eficacia de Dupixent® con CET^a concomitantes en la semana 16 y en la semana 52 en CHRONOS

	Semana 16 (GAC) ^b			Semana 52 (GAC de la Semana 52) ^b		
	Placebo + CET	Dupixent 300 mg C2S + CET	Dupixent 300 mg CS + CET	Placebo + CET	Dupixent 300 mg C2S + CET	Dupixent 300 mg CS + CET
<i>Pacientes aleatorizados</i>	315	106	319	264	89	270
IGA de 0 o 1 ^c , % de pacientes que responden al tratamiento ^d	12,4%	38,7% ^f	39,2% ^f	12,5%	36,0% ^f	40,0% ^f
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^d	37,5%	80,2% ^f	78,1% ^f	29,9%	78,7% ^f	70,0% ^f
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^d	23,2%	68,9% ^f	63,9% ^f	21,6%	65,2% ^f	64,1% ^f
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^d	11,1%	39,6% ^f	43,3% ^f	15,5%	50,6% ^f	50,7% ^f
EASI, cambio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-48,4% (3,82)	-80,5% ^f (6,34)	-81,5% ^f (5,78)	-60,9% (4,29)	-84,9% ^g (6,73)	-87,8% ^h (6,19)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-36,2% (1,66)	-63,9% ^f (2,52)	-65,9% ^f (1,49)	-47,3% (2,18)	-69,7% ^f (3,06)	-70,4% ^f (1,72)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-30,3% (2,36)	-56,6% ^f (3,95)	-57,1% ^f (2,11)	-31,7% (3,95)	-57,0% ^f (6,17)	-56,5% ^f (3,26)
<i>Número de pacientes con puntuación basal de la NRS del prurito ≥4</i>	299	102	295	249	86	249
NRS del prurito (mejora de ≥4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^{d,e}	19,7%	58,8% ^f	50,8% ^f	12,9%	51,2% ^f	39,0% ^f

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^aTodos los pacientes recibieron un tratamiento de base con corticosteroides tópicos y se les permitió el uso de inhibidores tópicos de la calcineurina.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados. El GAC de la Semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados al menos un año antes de la fecha de corte del análisis principal.

^c“Paciente que responde al tratamiento” se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una disminución de ≥2 puntos en la IGA de 0-4.

^dLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

^eUna proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de Dupixent presentó una mejora en la NRS del prurito de ≥4 puntos en comparación con el placebo en la semana 2 (p<0,05).

^fvalor-p <0,0001

^gvalor-p = 0,0015

^hvalor-p = 0,0003

ⁱvalor-p = 0,0005

Los resultados demuestran la superioridad de dupilumab, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento tópico, con diferencias significativas frente al placebo en la proporción de pacientes con mejoría del EASI-75 a las 16 semanas del orden de 32-37% en monoterapia y del 46% en combinación con tratamiento tópico. Así mismo, se observó una reducción del EASI respecto a la medición basal del 84,9% a las 52 semanas. Se observaron mejorías en el prurito del orden del 25-30% con respecto a placebo en la escala NRS. También se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la calidad de vida (escala DLQI), síntomas de depresión y ansiedad (escala HADS) y síntomas referidos por el paciente (escala POEM).

Debido a la ausencia de diferencias significativas entre los dos regímenes de tratamiento estudiados (300mg cada dos semanas y 300 mg cada semana) en términos de eficacia y/o seguridad, la pauta de 300mg cada dos semanas se consideró adecuada. Entre los análisis de subgrupos realizados cabe mencionar el del grupo de pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a ciclosporina o en los que ésta no estaba médicamente indicada (análisis de subgrupo del estudio CHRONOS). En estos pacientes se observaron resultados clínicamente significativos en la mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad, coherentes con los de la población general del estudio: a la semana 16, 69,6 % de los pacientes en dupilumab vs. 18,0% en placebo alcanzaron una mejoría del EASI-75; a la semana 52, la proporción de pacientes con mejoría del EASI-75 fue del 52,4 % en dupilumab vs. 18,6% en placebo. El porcentaje de mejoría en el prurito fue del -51,4 % dupilumab vs. -30,2 % placebo a la semana 16 y del -54,8 % dupilumab vs. -30,9 % placebo a la semana 52.

La eficacia del tratamiento con dupilumab en estos pacientes con DA grave y respuesta inadecuada a ciclosporina, intolerancia o en los que no estaba médicamente indicada, fue confirmada por los resultados de otro ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 32 semanas de duración (16 semanas de tratamiento con dupilumab). A la semana 16 se observaron diferencias del 33% en la proporción de pacientes con mejoría del EASI-75 con respecto a placebo, datos similares a los observados en los ensayos pivotales. Se observaron mejoras en el prurito del orden del 28,5% con respecto a placebo en la escala NRS.

Aquellos pacientes respondedores en los ensayos SOLO-1 y SOLO-2 fueron aleatorizados a recibir placebo, dupilumab QW/Q2W, dupilumab Q4W, dupilumab Q8W durante 36 semanas adicionales (estudio SOLO-CONTINUE). Los pacientes aleatorizados a las pautas QW/Q2W mostraron un efecto favorable en la variable EASI; en las pautas más espaciadas el efecto fue menor y se desarrollaron más anticuerpos anti-fármaco.

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de dupilumab presentó una mejora en la NRS del prurito de ≥4 puntos en comparación con el placebo en la semana 2 (SOLO-1 y SOLO-2: 10,6% en dupilumab vs. 2,3% placebo), que siguió aumentando a lo largo del estudio.

Seguridad

Las principales reacciones adversas fueron reacciones en el lugar de la inyección, e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral).

La incidencia de conjuntivitis osciló entre el 3,0-6,4% y, en general, fue de intensidad leve o moderada y autolimitada; pero en un 10-20% de los casos se mantuvo la sintomatología hasta el final del estudio, aunque solo 2 pacientes tuvieron que discontinuar por este motivo. El efecto a largo plazo de las conjuntivitis crónicas en estos pacientes es desconocido y se han incluido en el plan de riesgos del medicamento. Se ha sugerido que el mecanismo de acción de dupilumab podría inducir ojo seco, siendo ésta la posible causa de estos efectos adversos. De ahí que algunos autores

recomienden el uso de lágrimas artificiales cuando se inicie un tratamiento con dupilumab (13).

En los estudios de monoterapia, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9% del grupo placebo, del 1,9% del grupo dupilumab 300 mg Q2W, del 1,5% del grupo dupilumab 300 mg QW. En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 7,6% del grupo placebo + TCS, 1,8% del grupo dupilumab 300 mg Q2W + TCS y 2,9% del grupo dupilumab 300 mg QW + TCS.

Se observó una mayor frecuencia de eosinofilia durante las primeras 16 semanas de tratamiento con dupilumab (1,7%) vs. placebo (0,4%), en la mayoría de los casos fueron elevaciones transitorias. El mecanismo de acción de este evento se desconoce. Durante el tratamiento con dupilumab deberá valorarse el seguimiento de este posible efecto adverso.

Las reacciones de hipersensibilidad fueron muy raras: en los estudios de dupilumab como monoterapia, el eccema herpetiforme fue reportado en: <1% con dupilumab y <1% con placebo; en el estudio combinado con TCS, 0,2% en el grupo dupilumab + TCS y 1,9% en el grupo placebo + TCS.

Las infecciones graves se notificaron en <1% de los pacientes con placebo, y 0,5% de los pacientes con dupilumab en los estudios SOLO-1, SOLO-2. Se notificó un porcentaje de 0,6% de infecciones graves en los pacientes tratados con placebo y 0,2% en los tratados con dupilumab en el estudio CRHONOS.

Inmunogenicidad

En todos los estudios con dupilumab, incluidos los estudios de 52 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes con una respuesta positiva de anticuerpos anti-fármacos (ADA) durante el tratamiento fue menor del 10%. En la mayoría de casos el título de anticuerpos fue bajo y la respuesta transitoria (<1% persistentes). Dada la baja incidencia de respuestas inmunológicas, su relevancia en términos de eficacia y/o seguridad no ha podido ser determinada. Se notificaron 2 casos de enfermedad del suero. Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio de extensión (R668-AD-1225, estudio OLE), en el que se está evaluando la seguridad a largo plazo y la inmunogenicidad de dupilumab.

No son necesarios ajustes de dosis para los pacientes ≥ 65 años, con insuficiencia renal leve o moderada, ni en función del peso corporal. La eficacia y la seguridad de dupilumab no se han establecido en pacientes con insuficiencia hepática ni en menores de 18 años.

DISCUSIÓN

Existe acuerdo en que las formas graves de DA (SCORAD >50) son candidatas a tratamiento sistémico inmunosupresor, aunque la toma de decisión sobre el inicio del mismo en pacientes con DA moderada a grave no ha sido consensuada en las guías europeas ni estadounidenses. Según las recomendaciones de paneles de expertos la decisión de iniciar tratamiento sistémico debería incluir idealmente la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta factores individuales como preferencias del paciente, impacto en la vida personal, uso de terapia tópica previa, coste del tratamiento y comorbilidades. Además, debería asegurarse el cumplimiento del tratamiento tópico, la educación al paciente y descartar diagnósticos alternativos. Si a pesar de esto no mejora la gravedad de la DA, se podría considerar la fototerapia antes o al mismo tiempo que el tratamiento sistémico inmunosupresor (14,15).

Los fármacos de uso más extendido incluyen corticoides sistémicos, ciclosporina, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo. El único tratamiento sistémico inmunosupresor con

eficacia demostrada y autorizado en la UE para el tratamiento de la DA grave es la ciclosporina que se considera el tratamiento de elección (16,17). Se han utilizado otros tratamientos sistémicos convencionales fuera de indicación, con mayor o menor evidencia en pacientes con falta de respuesta o no candidatos a ciclosporina. Sin embargo, entre las distintas opciones de tratamiento sistémico inmunosupresor la secuencia de tratamientos no ha sido consensuada.

A la hora de elegir el tratamiento sistémico se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto plazo que cuenta con evidencia más sólida y el tratamiento a largo plazo, con datos limitados. Así, las revisiones sistemáticas hasta 2012 solo pueden establecer recomendaciones sólidas para el uso de ciclosporina a corto plazo. Ciclosporina ha demostrado superioridad frente a placebo en 5 ECAs (antiguos y de tamaño reducido) con una media de mejoría clínica de la gravedad, medida por distintas escalas, que oscila entre el 53-95% a corto plazo (10 días a 8 semanas). La evidencia a largo plazo muestra que el riesgo de nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento con ciclosporina es muy alto, por lo que las opciones de tratamiento en pacientes que precisan tratamiento a largo plazo son muy limitadas (18). Se han utilizado otras opciones terapéuticas fuera de indicación, como metotrexato, azatioprina o micofenolato, aunque cuentan con menor evidencia y no se pueden establecer recomendaciones sólidas debido al escaso número de publicaciones existentes. Sin embargo, de cara a la elección de tratamiento a largo plazo micofenolato o metotrexato pueden ser otras opciones terapéuticas a ciclosporina, con un perfil de seguridad diferente (19-23).

En cuanto a los corticoides sistémicos, su uso está limitado fundamentalmente debido a su perfil de seguridad. Tanto las guías europeas como las estadounidenses recomiendan su uso solo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves y como un puente a otras opciones de tratamiento sistémico. (19-23)

Dupilumab ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA tanto en pacientes que inician tratamiento sistémico de novo tras fracaso al tratamiento tópico como en pacientes que han recibido tratamiento previo con ciclosporina. El inicio de la acción es rápido, con mejoría del prurito en NRS a las dos semanas de iniciar el tratamiento en una proporción significativa de pacientes.

El perfil de seguridad de dupilumab es favorable a corto y medio plazo, en línea con el perfil conocido de otros anticuerpos monoclonales. Debe considerarse, que al tratarse del primer fármaco perteneciente a este nuevo grupo terapéutico, sus datos de seguridad a largo plazo son limitados y se completarán con las actividades habituales de farmacovigilancia.

Debido al nivel de eficacia demostrado por dupilumab, incluso en pacientes con falta de eficacia o intolerancia a tratamiento sistémico con ciclosporina, o en los que ésta no está médicamente indicada, y teniendo en cuenta que su perfil de seguridad parece aceptable, dupilumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave en los que está indicado el tratamiento sistémico.

Dupilumab no se ha comparado directamente con el tratamiento sistémico convencional y los datos no permiten concluir que dupilumab sea superior en eficacia a ciclosporina en el tratamiento a corto plazo de la DA moderada-grave.

Para establecer el puesto en terapéutica de dupilumab se deben considerar los siguientes factores:

- La DA es una enfermedad de curso crónico recurrente, que afecta tanto a la población pediátrica como adulta, y que en determinados casos puede resultar incapacitante y tener un elevado impacto socio-laboral.

- En la mayoría de los casos cursa de una forma benigna y con buena respuesta al tratamiento tópico. Por lo tanto, la aproximación por pasos al manejo de la DA se considera bien justificada. Así, el manejo de la DA continúa siendo esencialmente la terapia tópica, restringiendo el uso del tratamiento sistémico inmunosupresor a los casos más graves o que no responden al tratamiento tópico.
- Ciclosporina se considera el estándar de tratamiento sistémico de la DA, con evidencia de eficacia sólida a corto-medio plazo, datos más limitados a largo plazo, amplia experiencia de uso y un perfil de seguridad ya conocido.
- Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado ser superior a ciclosporina en el tratamiento de la DA que necesita tratamiento inmunosupresor sistémico.

CONCLUSIÓN

Dupilumab ha demostrado superioridad frente a placebo, en las co-variables principales IGA (con una diferencia en la proporción de respondedores en torno al 27-28%) y EASI (38%).

No se dispone de estudios que comparen de forma directa dupilumab frente al tratamiento sistémico convencional. Los resultados obtenidos en los ensayos no permiten establecer la eficacia relativa del fármaco en relación a ciclosporina, recomendado por la mayoría de las guías de práctica clínica como primera línea.

Dupilumab presenta un perfil de seguridad favorable, con reacciones en el lugar de la inyección e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral) como reacciones adversas más comunes y menos de un 2% de abandono del tratamiento por efectos adversos. Además, su perfil de inmunogenicidad es relativamente bajo.

Dupilumab es una opción adecuada para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina y respuesta insatisfactoria, o en los que el uso de ciclosporina no se considere adecuado por contraindicación o intolerancia.

Por otra parte, existen pacientes tratados con ciclosporina que presentan dermatitis atópica extensa, grave e incapacitante y sin embargo, por motivos de seguridad, resulta inadecuado prolongar más el tratamiento crónico con dicho fármaco. En tales casos, los datos preliminares de seguridad con dupilumab sugieren que éste podría ser una opción de tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Dupixent® (dupilumab).

ABREVIATURAS

SCORAD: de las siglas en inglés SCORing Atopic Dermatitis. Es la puntuación de la gravedad de la dermatitis atópica. Que incluye la evaluación de las áreas afectadas. La intensidad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Clasifica a la DA en Leve >25, Moderada 25-50, y grave >50

EASI: de las siglas en inglés Eczema Area and Severity Index. Área de eccema e índice de gravedad. Es una escala para evaluar la extensión de la enfermedad en 4 sitios del cuerpo (cabeza / cuello, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores) se miden 4 signos clínicos: eritema, induración / papulosis, escoriación y liquenificación. Score mínimo 0 y máximo 72.

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

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

POEM: Patient Oriented Eczema Measure (0-28 puntos).

DLQI: Dermatology Life Quality Index (0-30 puntos).

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (0-42 puntos; 21 puntos para ansiedad y 21 para depresión).

REFERENCIAS

1. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J EADV* 2016, 30, 729–747.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73–85.
3. European Task Force on Atopic Dermatitis. The SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-3.
4. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
5. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sánchez L, Sastre J. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in three areas of Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; in press.
6. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1132-8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.031. Epub 2013 Oct 4.
7. Hagstromer L, Ye W, Nyren O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1123-7.
8. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):130-6.
9. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012;1(1):29-38.
10. Simpson E L, Bruin-Weller M., Flohr C., Ardern-Jones M R, Barbarot S, Deleuran M, et al. Whendoes atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623-33.
11. Ficha técnica Dupixent (https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171229006/FT_1171229006.html.pdf).
12. EPAR Dupixent (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf).
13. De Paiva CS, Rance JK, McClellan AJ, Shanmugam KP, Pangelinan SB, Volpe EA, et al. Homeostatic control of conjunctival mucosal goblet cells by NKT-derived IL-13. *Mucosal Immunol*. 2011;4:397-408. Contreras-Ruiz L, Ghosh-Mitra A, Shatos MA, Dart DA, Masli S. Modulation of conjunctival goblet cell function by inflammatory cytokines. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:636812.
14. Roekevisch E, Spuls P. I., Kuester D, Limpens J, and Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.



15. Montes-Torres, Llamas-Velasco, Pérez-Plaza, Solano- López, and Sanchez-Pérez. Biological treatment in atopic dermatitis. *J ClinMed*. 2015 Apr; 4(4): 593-613.
16. Ficha técnica Ciclosporina:
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
17. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 661–668.
18. Chakravarty et al. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jun;47 (6): 924-5).
19. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *JEADV* 2012, 26, 1176–1193.
20. Bieber. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483-1494 April 3, 2008 DOI: 10.1056/NEJMra074081.
21. Sidbury, Davis, Cohen, Cordoro, Berger, Bergman, et al Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* August 2014. 327-349.
22. Prezzano, Beck. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 35 (2017) 335–349
<http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2017.02.007>.
23. Villeneuve, Gadkari, Blackburn, Anderson, Moon, Piercy et al. Disease Severity and Control in Adults with a History of Moderate and/or Severe Atopic Dermatitis: Results from a Large Patient and Physician Survey in the United Kingdom, Germany, and France. Presented at the 19th Annual European International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Congress, October 29–November 2, 2016, Austria, Vienna.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Arantxa Sancho López

Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro. Servicio de Farmacología Clínica.

Belén Ruiz Antorán

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

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

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Paola Agueda Camargo Mamani

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

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

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación de Afectados por Dermatitis Atópica, la Asociación de Familiares y Pacientes de Dermatitis Atópica y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.