

DUPILUMAB

en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Junio 2018

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	8
4.1 Mecanismo de acción.	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración ⁷	8
4.4 Utilización en poblaciones especiales ⁷	8
4.5 Farmacocinética ⁷	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	20
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	22
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	23
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	23
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	29
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	29
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	29
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	29
5.4.1 Guías de Práctica clínica	29
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	29
5.4.3 Opiniones de expertos	30
5.4.4 Otras fuentes.....	30
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	30
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	30
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	30
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	33
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	33
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	35
7. AREA ECONÓMICA.....	36
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	36
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	37

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	39
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	40
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria	41
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA	41
8.1 Descripción de la conveniencia	41
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	41
9. AREA DE CONCLUSIONES.	42
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	42
9.2 Decisión	44
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	44
9.4 Plan de seguimiento	44
10. BIBLIOGRAFÍA	44

Glosario

AAD: American Academy of Dermatology
 CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
 CS: Corticosteroides
 CSS: Corticosteroides sistémicos
 CST: Corticosteroides tópicos
 DA: Dermatitis atópica
 DE: Desviación estándar
 EA: Efectos adversos
 EASI: Eczema Area and Severity Index
 EMA: European Medicines Agency
 EC: Ensayo clínico
 EQ-5D: 5 dimension EuroQol
 ETFAD: European Task Force on Atopic Dermatitis
 FAS: Full analysis set
 FDA: Food and Drug Administration
 ICT: Inhibidores de la calcineurina tópicos
 IGA: Investigator global assessment
 IgE: Inmunoglobulina E
 IL: Interleukina
 IV: Intravenoso
 IVRS: Interactive Voice Response System
 IWRS: Interactive web Response System
 HTA: Hipertensión arterial
 NRS: Numerical Rating Scale
 PPS: Per protocol analysis
 PUVA: Ultravioleta A + psoralenos
 SC: Subcutáneo
 SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis
 UV: Ultravioleta
 UVA: Ultravioleta A
 UVB: Ultravioleta B

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Durante el plazo establecido, no se recibieron alegaciones/propuestas de modificación del informe.

Citar este informe como:

Sánchez Ruiz A, Cantudo Cuenca MD, Alegre del Rey EJ. Dupilumab en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Febrero 2018.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dupilumab

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de dermatitis atópica moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico

Autores/Revisores: Andrés Sánchez Ruiz, M^a Dolores Cantudo Cuenca, Emilio J. Alegre del Rey.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Dupilumab

Nombre comercial: Dupixent®

Laboratorio: Sanofi-Aventis

Grupo terapéutico: Inmunosupresores. Inhibidores de la interleucina.

Código ATC: D11AH05

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación:

Información de registro: Centralizado a nivel europeo por la EMA

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Dupixent 300 mg solución para inyección en jeringa precargada	2	718735		

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2. Descripción del problema de salud

Definición	También conocida como eccema atópico, la dermatitis atópica (DA) es una inflamación crónica no contagiosa de la piel caracterizada por intenso picor y por lesiones eccematosas recurrentes, que se suele presentar en pacientes con historia familiar de enfermedades atópicas.
------------	--

<i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i>	DUPILUMAB <i>Dermatitis atópica moderada-severa</i>
---	--

Principales manifestaciones clínicas	Las principales manifestaciones son el prurito severo y la sequedad de piel, que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Aparece en pliegues de codos y rodillas y en la nuca y cubre gran parte del cuerpo, especialmente en cara y cuello y siendo muy perjudicial en los ojos. Frecuentemente está asociada a elevación de la IgE (aproximadamente un 80% de los casos) y a historia familiar o personal de atopía. No han sido descritos hallazgos analíticos o histológicos, por lo que <u>el diagnóstico se basa exclusivamente en aspectos clínicos</u>. El eccema agudo se caracteriza por intensas pápulas eritematosas con prurito y vesículas con exudación, mientras que las lesiones crónicas se presentan con sequedad o pápulas enduradas escamosas eritematosas. Las distintas variables morfológicas incluyen los siguientes subtipos: • Folicular: Caracterizado por densos agregados de pápulas. • Pruriginoso: Eritematoso, frecuentemente se presenta con nódulos indurados y pápulas excoriadas. Signos comunes: • Hiperlinealidad de palmas de manos y plantas de pies. • Líneas de Dennie-Morgan. • Signo de Herthoge En el caso del <u>adulto</u>, aproximadamente el 50% de los pacientes que adquieren DA durante la infancia, continúan presentando síntomas en la edad adulta. A menudo se producen infecciones de piel. Con el paso del tiempo, la DA se presenta con placas de liquenificación o liquen simple crónico, consistentes en un engrosamiento de la piel con aumento de su reticulado normal, consecuencia del rascado crónico¹.
Incidencia y prevalencia	Más frecuente en niños, afecta a un 5-20% de niños de la población mundial. Parece haber una mayor incidencia en áreas urbanas y países desarrollados, como Europa Occidental. En cuanto al sexo no parece haber diferencias significativas. La DA persistente se presenta en aproximadamente el 50% de los pacientes adultos diagnosticados durante la infancia.
Evolución / Pronóstico	En la patogénesis están involucrados múltiples factores, incluyendo anomalías en la barrera de la piel, defectos innatos en la respuesta inmune o alteraciones en la microbiota de la piel. La sensibilización a algún agente ambiental o alérgeno alimentario puede ser un factor que contribuya al desarrollo de la patología en subgrupos de pacientes con enfermedad severa. La enfermedad sigue un curso crónico con múltiples recaídas a lo largo de meses y años. Los pacientes con formas moderadas-severas no suelen sufrir remisiones sin tratamiento. <u>Comorbilidades frecuentes:</u> infecciones de piel, rinitis alérgica, asma y alergias alimentarias, ictiosis vulgar, enfermedades oculares como queratoconjuntivitis, problemas de salud mental.

Grados de gravedad / Estadiaje	Existen 28 escalas para medir la severidad de la enfermedad, aunque no existe un “gold standard”. La American Academy of Dermatology (AAD) no recomienda el uso de estas escalas en la práctica clínica diaria, ya que no fueron diseñadas con este propósito. Algunas de las más usadas son:¹ -IGA [0-4]: Investigator global assessment: se utiliza para medir la severidad de la DA, siendo 4 el caso más grave. Tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados. -EASI [0-72]: Eczema Area and Severity Index; informa sobre la severidad y extensión del eritema, la induración, papulación y edema, excoriaciones y liquenificación. -NRS [0-10]: Numerical Rating Scale; escala numérica que mide la intensidad del prurito, siendo 10 la mayor intensidad. El National Institute for Health and Care excellence de UK propone una guía práctica para clasificar de forma visual la severidad de los eccemas, incluyendo el impacto en la calidad de vida y en el ámbito psicosocial: ➤ <u>Leve</u>: áreas de piel seca, picor poco frecuente, enrojecimiento. ➤ <u>Moderada</u>: áreas de piel seca, picor frecuente, enrojecimiento con o sin exoriación, con impacto moderado en las actividades diarias y en el bienestar psicosocial. Alteraciones del sueño. ➤ <u>Severa</u>: Áreas difusas de sequedad de piel, picor incesante, enrojecimiento que puede acompañarse de excoriación, sangrado, exudado, endurecimiento y/o alteraciones de la pigmentación, con limitación severa para realizar las actividades diarias y para el bienestar social y pérdida del sueño.
Carga de la enfermedad	En España en 2012 se produjeron 5.749 ingresos hospitalarios por dermatitis atópica o estados relacionados. De ellos, 3.928 correspondían a niños menores de 15 años y 1.253 a menores de un año.²

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Según la **American Academy of Dermatology (AAD)** los tratamientos disponibles incluyen medidas no farmacológicas (baños, cremas...), fármacos tópicos como corticosteroides tópicos (CST) e inhibidores de la calcineurina (IC) y fototerapia y fármacos sistémicos. Las guías recomiendan la terapia sistémica para pacientes en los que con una adecuada terapia tópica no se han logrado controlar los signos y síntomas de la enfermedad y para pacientes en los que su estado clínico, físico y/o psicológico esté muy afectado por la DA. Estas terapias sistémicas incluyen corticosteroides sistémicos (CSS), ciclosporina, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo. La AAD recomienda sin embargo evitar el uso de CSS excepto para tratamientos a corto plazo.

La AAD recomienda ajustar las dosis de los agentes inmunomoduladores a la mínima eficaz una vez se logra una respuesta mantenida. Se deberán usar terapias coadyuvantes para así poder utilizar la mínima dosis de fármaco sistémico durante el menor tiempo posible.

Para el **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)**, los CSS solo se deben utilizar a corto plazo, debido a la severidad de sus efectos adversos (glaucoma, edema, ganancia de peso, HTA, cataratas, hiperglucemia, osteoporosis, infecciones...). Otro inmunosupresor sistémico utilizado es la ciclosporina, fármaco con aprobación para DA en muchos países de la UE (también conlleva importantes reacciones adversas como la posibilidad de desarrollo de cáncer de piel y requiere monitorización).

European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD):

- Los CST superpotentes (grupo IV) no deben utilizarse debido a sus efectos adversos. Para el tratamiento de rutina de los brotes son suficientes 3-6 días de aplicación de CST.
- Los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT), tacrolimus y pimecrolimus, han mostrado efectos positivos antiinflamatorios y antipruríticos, con menos efectos adversos que los CST, como la atrofia de la piel. La potencia antiinflamatoria de tacrolimus 0,1% es similar a un CST de potencia intermedia, siendo este último más activo que pimecrolimus 1%.

Los ICT son seguros, teniendo la ventaja de poder utilizarse en áreas de la piel más sensibles como párpados o área genital, sin inducir atrofia.

- **Fototerapia:** Buena opción para mejorar las lesiones, el prurito y con ello el insomnio, con periodos de remisión de hasta 6 meses y sin efectos adversos de importancia documentados a corto plazo. Puede contribuir a reducir las dosis de antiinflamatorios tópicos y disminuir la colonización bacteriana. La fototerapia no está indicada en el estado agudo de la enfermedad, sí para las formas crónicas, pruríticas y liquenificadas. La fototerapia con UV se puede combinar con la administración oral o tópica de fármacos fotosensibilizantes. Sin embargo, la fotoquimioterapia no es la primera opción debido a la carcinogenicidad.
- **Otros tratamientos coadyuvantes:** Inmunoterapia alérgeno-específica, antihistamínicos, terapia antibacteriana y antimicótica, antivirales.
- **Terapia antiinflamatoria sistémica:** No es habitual la resistencia a los tratamientos tópicos si estos han sido correctamente aplicados, por lo que la utilización de inmunosupresores vía oral debe restringirse a casos severos. La terapia sistémica puede contribuir a reducir las dosis de CST. Antes de comenzar el tratamiento sistémico es importante excluir otros factores desencadenantes como dermatitis de contacto o alergias tipo I mediante test de alergia.
 - Corticosteroides: sólo se deben usar durante cortos periodos de tiempo (unas semanas) en exacerbaciones (metilprednisolona a dosis máxima de 0,5 mg/kg/día 1-2 semanas y reducir progresivamente durante un mes).
 - Ciclosporina A: Es considerada primera línea en pacientes que requieran terapia inmunosupresora sistémica. Se dosifica a 3-5 mg/kg/día, en dos tomas diarias y realizándose reducción de dosis durante 6 semanas posteriormente. Tiene un índice terapéutico estrecho y la monitorización debe ser estrecha. Normalmente la duración del tratamiento es de 3 meses a 1 año.
 - Azatioprina: Los datos de eficacia y seguridad a largo plazo son escasos y deben ser extrapolados de su indicación en trasplante. Se recomienda una dosis de inicio de 50 mg/día en adultos, durante 1-2 semanas. Esta dosis puede ser incrementada a 2-3 mg/kg/día en función de la evolución y de los efectos adversos.
 - Metotrexato: Disponible vía oral y subcutánea. Posee una eficacia similar a azatioprina. Se usa a dosis de 25mg/semana en adultos y generalmente es bien tolerado, aunque es hepatotóxico y teratogénico. Cada ciclo debe seguirse de administración de ácido fólico.
 - Micofenolato de mofetilo: Tan efectivo como ciclosporina A en el tratamiento de mantenimiento, se usa a 2g/día (1440mg/día el micofenolato sódico). El perfil de seguridad es aceptable, a pesar de ser teratogénico, lo que lo hace una alternativa válida (aunque sin indicación aprobada) en DA severa.
 - Alitretinoína: También teratogénica, es efectivo en DA severa de manos y debe ser usado en pacientes que no respondan a CST. Estos datos han sido demostrados con un ensayo de 1032 pacientes (Estudio BACH; Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis).
 - Apremilast: En el ensayo clínico (EC) recientemente publicado por Samrao A. et al, se vio que apremilast lograba mejoría en la reducción del EASI y el prurito, así como en la calidad de vida tras 3 y 6 meses.
 - Inmunoglobulinas IV: Deben ser consideradas como último recurso en DA severa en niños.
- **Terapias biológicas:** En 2015 no había sido aprobado ningún medicamento biológico para la DA.
 - Omalizumab: Muestra un descenso significativo del SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), pero estudios randomizados a doble ciego no han demostrado mejoría clínica significativa. La combinación de omalizumab con inmunoglobulinas IV o rituximab en casos severos de DA sí ha demostrado mejorías significativas y efecto a largo plazo.

Dupilumab en monoterapia induce una rápida y marcada mejoría de los síntomas de DA, incluyendo el prurito. Los pacientes tratados experimentaron una menor incidencia de efectos adversos y de infecciones comparando con placebo a 12 meses.

<i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i>	DUPILUMAB <i>Dermatitis atópica moderada-severa</i>
---	--

Algunos autores sitúan a la ciclosporina como primera línea en terapias a corto plazo, azatioprina como segunda y metotrexato como tercera³. Roekkevisch et al. afirman que solo se puede asumir una recomendación fuerte en el caso de la ciclosporina a corto plazo y que hay limitaciones metodológicas en la mayoría de los ensayos clínicos, lo que dificulta la realización de un metaanálisis. Esta revisión concluye que se deben reservar los agentes biológicos para pacientes que no respondan a las terapias sistémicas anteriormente mencionadas.

En la base de datos **UP TO DATE** se comentan las tres terapias principales disponibles actualmente para el tratamiento en pacientes con enfermedad moderada-severa:

- **Fototerapia:** Las opciones incluyen PUVA (UVA + psoralenos), UVA de amplio espectro, UVB de amplio espectro, UVA+UVB, UVB de espectro reducido y UVA1. Se prefiere UVB sobre los demás tipos de fototerapia, administrando 3 veces por semana. Los CST pueden continuarse si es necesario y pueden ser necesarios emolientes adicionales. En una revisión sistemática se evaluaron 19 ensayos aleatorizados que incluían 905 pacientes, se demostró que una dosis media de UVA1 de (30 a 60 J/cm²) y UVB de espectro reducido eran más efectivos que otros tipos de fototerapia.
- **Ciclosporina oral:** a dosis de 3/5 mg/kg/día durante 6 semanas y reducción posterior hasta mantenimiento, hasta un año máximo de duración. En una revisión sistemática³ de 34 ensayos aleatorizados que incluía 1653 pacientes ciclosporina fue más efectiva que placebo en 5 estudios en tratamientos de corta duración (10 días-8 semanas). En ensayos frente a otras alternativas, ciclosporina consiguió superioridad frente a prednisona, inmunoglobulinas IV y fototerapia con UVA/UVB. Dosis mayores (5 mg/kg/día) supusieron respuestas más rápidas.
- **Dupilumab:** Los resultados de los estudios indican que puede ser una buena alternativa a largo plazo, aunque los resultados a las 16 semanas muestran una mejoría casi completa de la enfermedad en un número relativamente pequeño de pacientes. La eficacia a largo plazo fue evaluada en el estudio CHRONOS.

En Andalucía existen resoluciones extensivas que concluyen que existe suficiente evidencia de uso para algunas alternativas a dupilumab o ciclosporina. En concreto, existe una resolución para micofenolato de mofetilo⁴ y otra para tacrolimus⁵ que autorizan, el visado de recetas, con carácter excepcional, en la indicación de dermatitis atópica severa (fuera de ficha técnica), con el requisito de que el paciente tenga un SCORAD>40, refractariedad a corticoides y al menos a otro tratamiento inmunosupresor de elección. Por ello serían otras opciones de tratamiento a valorar.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Dupilumab	Ciclosporina	Fototerapia
Presentación	Dupixent 300 mg solución para inyección en jeringa precargada	Cápsulas blandas 25 mg, 50 mg, 100 mg	-
Posología	600 mg al inicio y después 300 mg cada dos semanas	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad)	Variables (aumento gradual hasta 2000 to 5000 mJ/cm ²) 3-5 sesiones semanales.
Indicación aprobada en FT	DA moderada-severa en pacientes candidatos a terapia sistémica	DA severa en pacientes en quienes la terapia convencional es inadecuada o ineficaz	-
Efectos adversos	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad de ojos, herpes oral	Infecciones, neoplasias, Hipertensión, etc.	Picor, sequedad de piel. A largo plazo puede producir cáncer
Utilización de recursos	-	-	-
Conveniencia	Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración	Monitorización estrecha	Varias sesiones por semana
Otras características diferenciales	Evaluado a corto y largo plazo (52 semanas en estudio CHRONOS)	5 Estudios frente a placebo, a corto plazo (8 días-10 semanas). Indicación aprobada en muchos países de la UE	-

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG4 que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13. Inhibe la señal de IL-4 vía el receptor Tipo I (IL-4R α / γ c) e inhibe la señalización de ambos, IL-4 e IL-13, vía el receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α)⁶.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA [28/03/2017]: Tratamiento en adultos de dermatitis atópica moderada-severa en aquellos casos en los que la enfermedad no es controlada adecuadamente con la prescripción de terapias vía tópica o cuando estas terapias no están recomendadas. Dupilumab se puede usar con o sin corticosteroides.

EMA [27/09/2017]: Tratamiento de dermatitis atópica moderada a severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico.⁶

AEMPS [20/10/2017]: Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.⁷

4.3 Posología, forma de preparación y administración⁷

Posología: Una dosis de inicio de 600 mg (dos inyecciones SC de 300 mg), seguida de 300 mg bisemanales. Se pueden usar CST. Los IC también se pueden usar, pero sólo en las áreas con problemas, como cara, cuello o áreas genitales.

Si se ha olvidado una dosis, administrar la misma tan pronto como sea posible. A continuación, seguir la dosificación según la pauta establecida.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en pacientes que no hayan presentado respuesta a las 16 semanas. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas.

Forma preparación: Jeringa precargada de 2 ml. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar el fármaco o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración.

Administración: Inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo. Para la dosis inicial de 600 mg, administrar dos inyecciones de 300 mg en diferentes lugares de inyección de forma consecutiva. Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada inyección. No se debe inyectar en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

4.4 Utilización en poblaciones especiales⁷

Mayores de 65 años: No se observaron diferencias en seguridad o eficacia en los estudios realizados. Sin embargo, debido al reducido número de pacientes mayores de 65 que participaron en los ensayos clínicos, no se puede afirmar con seguridad que la respuesta sea la misma que en pacientes menores de 65. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles.

Pediatría: No hay datos disponibles.

Peso corporal: las concentraciones valle fueron menores en pacientes con mayor peso, sin encontrarse diferencias significativas en la eficacia. No se requieren ajustes de dosis.

4.5 Farmacocinética⁷

Absorción: Después de una dosis única por vía subcutánea (s.c.) de 75-600 mg de dupilumab, el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero (t_{máx}) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es del 64%, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg cada dos semanas. En los ensayos clínicos, la media $\pm$ DE media de las concentraciones en estado estacionario osciló entre $73,3 \pm 40,0$ $\mu\text{g/ml}$ y $79,9 \pm 41,4$ $\mu\text{g/ml}$ para la dosis de 300 mg administrada cada dos semanas.

Distribución: Se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio.

Biotransformación: No se llevaron a cabo estudios específicos del metabolismo porque dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación: mediada paralelamente a través de vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA y del informe CDER de la FDA.

En los mismos se describen 3 ensayos pivotaes fase III (CHRONOS, SOLO-1, SOLO-2). En todos los casos se trata de ensayos randomizados doble ciego controlados con placebo en los que se evalúa dupilumab en adultos con DA moderada-severa que han presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides tópicos (CHRONOS)⁸ o a terapia tópica (SOLO-1, SOLO-2)⁹.

En el caso de CHRONOS se evalúa la respuesta a un año y en SOLO-1 y SOLO-2 a 16 semanas, teniendo estos últimos idéntico diseño.

En fecha 05/09/17 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y Embase. Se dispone de 3 ensayos clínicos pivotaes fase 3 publicados (CHRONOS, SOLO-1, SOLO-2). Estos fueron los estudios considerados para realizar la evaluación.

Clinicaltrials.gov:

Algoritmo de búsqueda (07/11/2017): *Dupilumab AND Atopic dermatitis AND Phase III*. Se obtuvieron 8 resultados, de los cuáles se incluyen:

- NCT02277769: Fase 3. Resultados a las 16 semanas SOLO 2
- NCT02277743: Fase 3. Resultados a las 16 semanas SOLO 1
- NCT02260986: Fase 3. Resultados a las 52 semanas CHRONOS

Se excluyen:

- NCT02395133: SOLO-CONTINUE. Estudio de extensión.
- NCT02755649: Dermatitis atópica severa no controlada con ciclosporina oral o contraindicada. Completado. Resultados no publicados.

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPIUMAB Dermatitis atópica moderada-severa
--	--

- NCT02612454: Reclutamiento. Pacientes pediátricos entre 6 meses y 11 años de edad con DA severa.
- NCT01949311: Reclutamiento. Estudio abierto.
- NCT03054428: Reclutamiento. Pacientes ≥ 12 a < 18 años con DA moderada o severa.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 4. Variables empleadas en el ensayo clínico CHRONOS			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Eficacia a las 16 semanas (2 covariables primarias)	Proporción de pacientes con IGA 0/1 [0-4] y 2 o más puntos de reducción de IGA a las 16 semanas.	Final
		Proporción de pacientes que consiguen un 75% de mejora en EASI (EASI-75) [0-72] a las 16 semanas.	
Variable secundaria	IGA a las 52 semanas	Proporción de pacientes que logran IGA 0/1 y 2 o más puntos de reducción de IGA a las 52 semanas.	Final
Variable secundaria	EASI 75 a las 52 semanas	Proporción de pacientes que logran EASI 75 a las 52 semanas.	Final
Variable secundaria	NRS [0-10] (escala numérica de picor)	Proporción de pacientes con mejora en la escala NRS de 4 puntos o más desde el punto de partida a la semana 2, 4, 16, 24 y 52 y de 3 puntos o más desde el punto de partida a las semanas 16 y 52.	Final
Variable secundaria	Porcentaje de cambio en NRS	Porcentaje de cambio en la escala NRS a las 16 y 52 semanas.	Final
Otras variables secundarias	-	-Porcentaje de cambio a las 16 y 52 semanas en EASI, SCORAD, GISS y NRS (este último también a las 2 semanas). -Cambio a las 16 y 52 semanas en NRS, área de superficie corporal afectado, POEM, HADS y DLQI. -Proporción de días sin medicación para la DA. -Tasa de incidencia de brotes (ej. empeoramiento de la DA requiriendo reinserción, escalado o intensificación de tratamiento hasta semana 52.	Finales
Otras variables de eficacia post-hoc	-	-Variación media en EASI a las 16 y 52 semanas y proporción de pacientes que logran una mejora del 50% o 90% (EASI-50, EASI-90) a las 16 y 52 semanas. -Mejora en IGA de 2 o más puntos. -Reducción en POEM de 4 o más puntos en pacientes que partían de POEM=4 o superior. -Reducción en DLQI de 4 o más puntos en pacientes que partían de DLQI=4 o superior. -Proporción de pacientes con HADS-A y HADS-D menor de 8 en pacientes que partían de puntuaciones iguales o superiores a 8.	Finales
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Tasa de efectos adversos	Efectos adversos (codificados usando el Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, versión 18,0), efectos adversos graves, datos de laboratorio, signos vitales y ECG durante las 52 semanas.	Final
(1) Definición abreviada de la variable (nombre que ha recibido en el ensayo) (2) Descripción detallada de la variable. En caso de expresarse en escalas de puntuación numéricas es importante indicar la extensión (ej. escala de 1 a 100). Si se expresa en categorías, indicar el número de categorías (3) En caso de ser intermedia definir si es predictiva, no predictiva, parcialmente predictiva o desconocida.			

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

Tabla nº 5. Variables empleadas en los ensayos clínicos SOLO-1 y SOLO-2			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	IGA a las 16 semanas	Proporción de pacientes con IGA=0/1 y con una reducción del mismo de al menos 2 puntos a la semana 16.	Final
Variable secundaria	EASI-75 a las 16 semanas	Proporción de pacientes que logran una mejora del 75% en el EASI (EASI-75) a las 16 semanas. (identificado como covariable primaria por las Autoridades Reguladoras de la Unión Europea y Japón).	Final
Variable secundaria	Mejora de NRS [0-10] (escala numérica de picor)	Proporción de pacientes con una mejora en el NRS medio semanal de al menos 4 puntos a las 2, 4, y 16 semanas o de al menos 3 puntos a las 16 semanas	Final
Variable secundaria	Porcentaje de cambio en NRS	Porcentaje medio de cambio en la escala NRS a las 16.	Final
Otras variables secundarias	-	-Porcentaje medio de cambio a las 16 semanas en EASI, SCORAD, GISS y a las 2 semanas en NRS. -Proporción de pacientes que alcanzan una mejora del EASI de al menos el 50% (EASI-50) o del 90% (EASI-90) a las 16 semanas. -Variación media a las 16 semanas del NRS, área de superficie corporal afectada, DLQI, POEM y HADS.	Final
Otras variables de eficacia preespecificadas	-	-Proporción de pacientes con una mejora de al menos 4 puntos a las 16 semanas en DLQI y POEM. -Proporción de pacientes con HADS-A y HADS-D menores a 8 a las 16 semanas en pacientes que estuvieran al inicio en valores de al menos 8 puntos.	Final
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Tasa de efectos adversos durante las 16 semanas.	Efectos adversos, efectos adversos graves, efectos adversos que conllevaron discontinuación del tratamiento.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. Resultados de eficacia ensayo R668-AD-1224 (CHRONOS)⁸ Referencia: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Blauvelt et al. The Lancet, 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303
--

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

-**Nº de pacientes:** 740

-**Diseño:** Estudio fase III randomizado (3:1:3) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos. El periodo de estudio fue de 64 semanas (52 de tratamiento y 12 de seguimiento).

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Dupilumab 300 mg cada dos semanas más CST (n=106) vs dupilumab 300 mg semanal más CST (n=319) vs placebo semanal más CST (n=315).

-**Criterios de inclusión:** Edad ≥18 años, dermatitis atópica desde al menos 3 años antes del screening diagnosticada de acuerdo a los criterios de consenso de la American Academy of Dermatology (AAD)², historia de inadecuada respuesta a corticosteroides tópicos de media o alta potencia en los 6 meses previos (con o sin inhibidores de la calcineurina tópicos) o de tratamiento sistémico o ambos, IGA ≥3 [0-4], EASI≥16, porcentaje de área de superficie corporal afectada mayor al 10%, NRS medio ≥3, aplicación de hidratantes al menos dos veces al día en los 7 días previos a la randomización.

-**Criterios de exclusión:** infección crónica o activa, incluyendo hepatitis B, C o VIH, historia de inmunosupresión, presencia de comorbilidades en la piel, uso frecuente de camas de bronceado, historia de cáncer, infecciones parasitarias activas y otras enfermedades graves que puedan afectar a la participación del sujeto en el estudio. Pacientes que no puedan utilizar de forma segura CST por reacciones adversas o en los que más del 30% de la superficie lesionada se sitúa en zonas delicadas que no se pueden tratar con CST de potencia media o alta.

-**Pérdidas:** Sujetos que no completaron el estudio en la semana 52: 13 (dupilumab bisemanal), 40 (dupilumab semanal), 90 (placebo).

-**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar. Imputación múltiple (MI) con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA). Full analysis set (FAS) con todos los pacientes randomizados. Se realizó también análisis por protocolo (PPS) como apoyo, excluyendo pacientes con violaciones mayores del protocolo. Para cada comparación ambas covariables principales tenían que ser estadísticamente significativas para declarar al grupo tratamiento superior a placebo.

- **Cálculo de tamaño muestral:** El tamaño muestral se eligió con el objetivo de caracterizar el perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab. Cada una de las comparaciones de las dos ramas de tratamiento con la rama control se realizaron con una potencia del 99% (alfa de dos colas=0.025 cada comparación) para detectar una diferencia del 29% entre dupilumab y placebo en IGA a las 16 semanas, asumiendo tasas de respuesta del 38% (dupilumab) y del 15% (placebo). Para el EASI-75 el tamaño muestral también tiene un poder del 99%, asumiendo tasas de respuesta en la semana 16 de 58% (dupilumab) y de 15% (placebo).

Resultados						
Covariables principales, semana 16	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas + CST N (106)	Dupilumab 300 mg/ semanal + CST N (319)	Placebo + CST N (315)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
Covariable principal IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	41 (38,7%)	125 (39,2%)	39 (12,4%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 26% (16-36)	p<0.0001	3,8 (2,8-6,1)
				Dupilumab semanal vs placebo: 27% (20-33)		3,7 (3,0-4,9)
Covariable principal EASI 75 (semana 16)	73 (68,9%)	204 (63,9%)	73 (23,2%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 46% (36-56)	p<0.0001	2,2 (1,8-2,8)
				Dupilumab semanal vs placebo: 41% (34-48)		2,4 (2,1-2,9)
Variables secundarias, semana 52	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas + CST N (89)	Dupilumab 300 mg/ semana + CST N (270)	Placebo + CST N (264)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 52)	32 (36,0%)	108 (40,0%)	33 (12,5%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 23% (13-34)	p<0.0001	4,2 (2,9-7,8)
				Dupilumab semanal vs placebo: 28% (20-35)		3,6 (2,9-4,9)
EASI 75 (semana 52)	58 (65,2%)	173 (64,1%)	57 (21,6%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 44% (33-55)	p<0.0001	2,3 (1,8-3,1)
				Dupilumab semanal vs placebo: 42% (35-50)		2,3 (2,0-2,9)
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 52)	51,2% (44/86)	39,0% (97/249)	12,9% (32/249)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 22% (14-31)	p<0.0001	4,4 (3,2-7,4)
				Dupilumab semanal vs placebo: 17% (11-23)		6 (4,4-9,4)
Proporción de pacientes con mejora de ≥3 puntos en NRS (semana 52)	55,7% (49/88)	42,9% (112/261)	16% (40/256)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 22% (13-31)	p<0.0001	4,4 (3,2-7,5)
				Dupilumab semanal vs placebo: 17% (10-23)		6,0 (4,4-9,6)
Porcentaje medio de variación en NRS (semana 52)	-56,2% (4,38)	-54,4% (2,60)	-27,1% (2,66)		p=0.0001	

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

El tratamiento de rescate, consistente en cualquier tratamiento aprobado incluyendo fármacos tópicos o sistémicos o fototerapia, se podía usar tras la semana 2. El día 1 los pacientes de la rama tratamiento reciben una dosis de dupilumab de carga de 600 mg. A partir de ese día todos los pacientes utilizan CST de potencia media o baja una vez al día o IC si necesario (todo esto hasta control de los síntomas, después se reducía y suspendía, tratando de nuevo si había recaída).

Tras la semana 2 los pacientes podían recibir si era necesario CST de potencia alta, pudiendo continuar en el estudio. Si este rescate consistía en tratamiento sistémico o fototerapia, el estudio para ese paciente se debía detener, pero podía continuar tras un periodo de lavado de 5 vidas medias (1 mes si fototerapia). Los pacientes que recibían tratamiento de rescate se consideraban no respondedores de cara al análisis estadístico"

En la tabla 7, observamos que el 8% y el 3% de los pacientes de los grupos de tratamiento bisemanal y semanal, respectivamente, tuvieron que ser rescatados con terapia sistémica, frente a un 13% en el grupo placebo.

Rescue therapy — % (n)	Placebo qw+TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w+TCS (n=110)	Dupilumab 300 mg qw+TCS (n=315)
Patients with any rescue medication	52 (164)	16 (18)	17 (55)
Topical corticosteroids	47 (148)	15 (16)	16 (51)
Systemic rescue treatment	13 (42)	8 (9)	3 (9)
Phototherapy	1 (3)	2 (2)	<1 (1)

q2w=every 2 weeks; qw=weekly; TCS=topical corticosteroids.

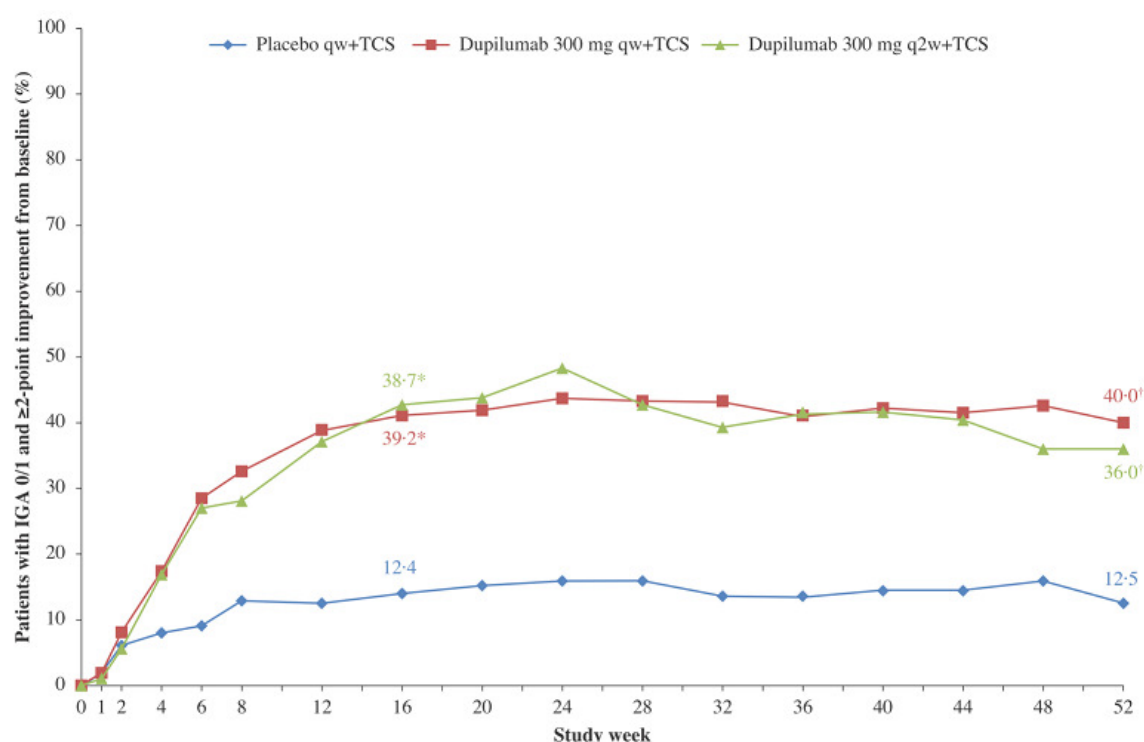
Tabla 7: Proporción de pacientes con tratamiento de rescate durante las 52 semanas de tratamiento (safety análisis set).⁸

A continuación, en la tabla 8, se muestra la proporción de días libres de medicación de rescate respecto del total de días de observación, no se dispone del dato de número de recaídas por paciente ni se conoce cuándo se produjeron las mismas.

	Week 16 (unless otherwise specified)			Week 52		
	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=106)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=319)	Placebo qw plus TCS (n=264)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=89)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=270)
(Continued from previous page)						
Other secondary outcomes						
Proportion of patients with AD flares through week 52 [¶]	NA	NA	NA	41% (130)	14% (15); p<0.0001§	13% (40); p<0.0001§
Difference vs placebo plus TCS (95% CI)*	..	NA	NA	..	-28 (-36.04 to -19.23)	-29 (-35.14 to -22.01)
Proportion of topical TCS/TI and systemic rescue medication-free days	7 (18.5)	12 (27.6); p=0.08 (NS)	16 (28.9); p<0.0001§	11 (23.7)	17 (30.1); p=0.07 (NS)	23 (33.7); p<0.0001§

Tabla 8: Proporción de días libres de medicación de rescate.⁸

En la figura 1 se presenta un diagrama tomado del apéndice publicado del estudio que muestra la evolución a lo largo de las semanas de la proporción de pacientes que alcanzan cifras objetivo de reducción de IGA. No existen diferencias estadísticamente significativas entre las semanas 16 y 52. Hay que tener en cuenta además que en este análisis solo se incluyeron los pacientes que habían completado las 52 semanas de tratamiento (FAS).



Number of patients

Study week	1	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Dup qw (n=270)	5	22	47	77	88	105	111	113	118	117	117	111	114	112	115	108
Dup q2w (n=89)	1	5	15	24	25	33	38	39	43	38	35	37	37	36	32	32
Placebo (n=264)	5	16	21	24	34	33	37	40	42	42	36	36	38	38	42	33

*p < 0.0001, dupilumab+TCS vs placebo (FAS). †p < 0.0001, dupilumab+TCS vs placebo (FAS-52). FAS=full analysis set; FAS-52=patients in the full analysis set who had completed 52 weeks of treatment and were evaluated for efficacy outcomes by the cut-off date for FDA submission; FDA=Food and Drug Administration; IGA=Investigator's Global Assessment; q2w=every 2 weeks; qw=weekly; TCS=topical corticosteroids.

Figura 1: Proporción de pacientes que alcanzan objetivo IGA 0/1 y 2 o más puntos de reducción.⁸

En cuanto a subgrupos, no parece haber diferencias de eficacia reseñables, si bien el tamaño de algunos de estos subgrupos es reducido, especialmente el grupo de mayores de 65 años. Esta misma conclusión se puede extraer también de los datos de SOLO-1 y SOLO-2, comentados posteriormente.

		Study 1224		
Randomized		319	106	315
Gender				
	Female	55/128 (43%)	17/44 (39%)	15/122 (12%)
	Male	70/191 (37%)	24/62 (39%)	24/193 (12%)
Age				
	<65	120/306 (39%)	37/101 (37%)	38/306 (12%)
	≥65	5/13 (38%)	3/5 (60%)	1/9 (11%)
Race				
	White	87/208 (42%)	32/74 (43%)	33/208 (16%)
	Black	6/13 (46%)	2/2 (100%)	4/19 (21%)
	Asian	30/89 (34%)	7/29 (24%)	2/83 (2%)
	Other	2/9 (22%)	0/1 (0%)	0/5 (0%)

Tabla 9: IGA por subgrupos⁸

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPIUMAB Dermatitis atópica moderada-severa
--	--

Tabla 10. Resultados de eficacia ensayo R668-AD-1334 (SOLO 1)⁹

Referencia: Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30.

-Nº de pacientes: 671

-Diseño: Estudio fase III randomizado (1:1:1) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=224) vs dupilumab 300 mg semanal (n=223) vs placebo semanal (n=224).

-Criterios de inclusión: Edad ≥18 años, dermatitis atópica desde al menos 3 años antes del screening diagnosticada de acuerdo a los criterios de consenso de la American Academy of Dermatology (AAD), historia de inadecuada respuesta a corticosteroides tópicos de media o alta potencia en los 6 meses previos (con o sin inhibidores de la calcineurina tópicos) o de tratamiento sistémico o ambos, IGA ≥3 [0-4], EASI ≥16, porcentaje de área de superficie corporal afectada mayor al 10%, NRS medio ≥3, aplicación de hidratantes al menos dos veces al día en los 7 días previos.

-Criterios de exclusión: Infección crónica o activa, incluyendo hepatitis B, C o VIH, historia de inmunosupresión, presencia de comorbilidades en la piel, uso frecuente de camas de bronceado, historia de cáncer, infecciones parasitarias activas y otras enfermedades graves que puedan afectar a la participación del sujeto en el estudio. Tratamiento con CST o IC en la semana previa al inicio. Pacientes que no puedan utilizar de forma segura CST por reacciones adversas o en los que más del 30% de la superficie lesionada se sitúa en zonas delicadas que no se pueden tratar con CST de potencia media o alta.

-Pérdidas: Sujetos que no completaron el estudio en la semana 52: 7,1% (dupilumab bisemanal), 11,7% (dupilumab semanal), 17,9% (placebo).

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Imputación múltiple (MI) con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA)

-Cálculo de tamaño muestral: Para detectar una diferencia del 29% en IGA a las 16 semanas, asumiendo tasas de respuesta del 38% (dupilumab) y del 9% (placebo) se requerían 55 sujetos en cada grupo para lograr una potencia del 90% (alfa de dos colas=0.025). El tamaño muestral fue ampliado a 200 sujetos por grupo, con lo que el estudio tiene un 99% de potencia en las comparaciones entre placebo y cada rama de tratamiento. Este tamaño muestral también proporciona un 99% de potencia para detectar una diferencia del 43% en EASI a las 16 semanas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas N (224)	Dupilumab 300 mg/ semana N (223)	Placebo N (224)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	85 (37,9%)	83 (37,2%)	23 (10,3%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 28% (20-35)	p<0.0001	3,6 (2,8-4,9)
				Dupilumab semanal vs placebo: 27% (19-34)		3,7 (2,9-5,1)
EASI 75 (semana 16) *	115 (51,3%)	117 (52,5%)	33 (14,7%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 37% (29-45)	p<0.0001	2,7 (2,2-3,5)
				Dupilumab semanal vs placebo: 38% (30-46)		2,6 (2,2-3,4)
% medio de cambio en NRS ajustado por mínimos cuadrados (semana 16)	-51,0±2,5	-48,9±2,6	-26,1±3		p<0.0001	
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 16) **	40,8% (87/213)	40,3% (81/201)	12,3% (26/212)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 29% (21-37)	p<0.0001	3,5 (2,7-4,8)
				Dupilumab semanal vs placebo: 28% (20-36)		3,6 (2,8-5,0)
Proporción de pacientes con mejora de ≥3 puntos en NRS (semana 16) ***	46,8% (103/220)	51,7% (109/211)	17,2% (38/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 30% (21-38)	p<0.0001	3,4 (2,6-4,7)
				Dupilumab semanal vs placebo: 34% (26-43)		2,9 (2,3-3,8)
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 4) **	16,0% (34/213)	23,4% (47/201)	6,4% (13/212)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 10% (4-15)	p<0.0001	10,5 (6,4-28,1)
				Dupilumab semanal vs placebo: 17% (10-24)		5,9 (4,2-9,8)
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos	9,9% (20/213) ****	9,5% (19/201) *****	3,3% (7/212)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 7% (2-11)	*p=0,009 para dupiluma	15,3 (8,9-55,6)

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

en NRS (semana 2) **				Dupilumab semanal vs placebo: 6% (1-11)	b semanal vs placebo y 0,010 para bisemana l	16,3 (9,2-69,2)
*EASI-75 fue covariable primaria en la Unión Europea y Japón. **Pacientes con un NRS de base de al menos 4 puntos *** Pacientes con un NRS de base de al menos 3 puntos **** P= 0.010 vs placebo ***** P= 0.009 vs placebo						

Tabla 11. Resultados de eficacia ensayo R668-AD-1416 (SOLO 2)⁹

Referencia: Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30.

-Nº de pacientes: 708

-Diseño: Estudio fase III randomizado (1:1:1) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=233) vs dupilumab 300 mg semanal (n=239) vs placebo semanal (n=236).

-Criterios de inclusión: Edad ≥18 años, dermatitis atópica desde al menos 3 años antes del screening diagnosticada de acuerdo a los criterios de consenso de la American Academy of Dermatology (AAD), historia de inadecuada respuesta a corticosteroides tópicos de media o alta potencia en los 6 meses previos (con o sin inhibidores de la calcineurina tópicos) o de tratamiento sistémico o ambos, IGA ≥3 [0-4], EASI ≥16, porcentaje de área de superficie corporal afectada mayor al 10%, NRS medio ≥3, aplicación de hidratantes al menos dos veces al día en los 7 días previos.

-Criterios de exclusión: Infección crónica o activa, incluyendo hepatitis B, C o VIH, historia de inmunosupresión, presencia de comorbilidades en la piel, uso frecuente de camas de bronceado, historia de cáncer, infecciones parasitarias activas y otras enfermedades graves que puedan afectar a la participación del sujeto en el estudio. Tratamiento con CST o IC en la semana previa al inicio. Pacientes que no puedan utilizar de forma segura CST por reacciones adversas o en los que más del 30% de la superficie lesionada se sitúa en zonas delicadas que no se pueden tratar con CST de potencia media o alta.

-Pérdidas: Sujetos que no completaron el estudio en la semana 52: 5,6% dupilumab bisemanal (13/233), 7,5% dupilumab semanal (18/239), 19,5% placebo (42/236).

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Imputación múltiple (MI) con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA)

-Cálculo de tamaño muestral: Para detectar una diferencia del 29% en IGA a las 16 semanas, asumiendo tasas de respuesta del 38% (dupilumab) y del 9% (placebo) se requerían 55 sujetos en cada grupo para lograr una potencia del 90% (alfa de dos colas=0.025). El tamaño muestral fue ampliado a 200 sujetos por grupo, con lo que el estudio tiene un 99% de potencia en las comparaciones entre placebo y cada rama de tratamiento. Este tamaño muestral también proporciona un 99% de potencia para detectar una diferencia del 43% en EASI a las 16 semanas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas N (233)	Dupilumab 300 mg/ semana N (239)	Placebo N (236)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal IGA 0/1 y ≥2 puntos de reducción (semana 16)	84 (36,1%)	87 (36,4%)	20 (8,5%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 29% (26-32)	p<0.0001	3,6 (2,9-4,9)
				Dupilumab semanal vs placebo: 28% (21-35)		3,6 (2,9-4,8)
EASI 75 (semana 16) *	103 (44,2%)	115 (48,1%)	28 (11,9%)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 34% (27-42)	p<0.0001	2,9 (2,4-3,8)
				Dupilumab semanal vs placebo: 36% (29-44)		2,8 (2,3-3,5)
% medio de cambio en NRS ajustado por mínimos cuadrados (semana 16)	-44,3±2,3	-48,3±2,4	-15,4±3	Dupilumab semanal vs placebo: 28% (21-35)	p<0.0001	
Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 16) **	36,0% (81/225)	39,0% (89/228)	9.5% (21/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 26% (19-34)	p<0.0001	3,8 (2,9-5,2)
				Dupilumab semanal vs placebo: 30% (22-37)		3,4 (2,7-4,5)

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB	
	Dermatitis atópica moderada-severa	

<i>Proporción de pacientes con mejora de ≥3 puntos en NRS (semana 16)</i> ***	50,6% (117/231)	49,1% (115/234)	12,8% (29/226)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 38% (30-46)	p<0.0001	2,6 (2,2-3,3)
				Dupilumab semanal vs placebo: 36% (29-44)		2,7 (2,3-3,5)
<i>Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 4)</i> **	22,7% (51/225)	27,6% (63/228)	6,3% (14/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 16% (10-23)	p<0.0001	6,1 (4,4-10,0)
				Dupilumab semanal vs placebo: 21% (15-28)		4,7 (3,5-6,8)
<i>Proporción de pacientes con mejora de ≥4 puntos en NRS (semana 2)</i> **	10,7% (24/225)	12,7% (29/228)	0,9% (2/221)	Dupilumab bisemanal vs placebo: 10% (6-14)	p<0.0001	10,2 (7,1-18,0)
				Dupilumab semanal vs placebo: 12% (7-16)		8,5 (6,1-13,7)

*EASI-75 fue covariable primaria en la Unión Europea y Japón.

**Pacientes con un NRS de base de al menos 4 puntos

*** Pacientes con un NRS de base de al menos 3 puntos

Tanto en el estudio CHRONOS como en SOLO-1 y SOLO-2 las respuestas fueron prácticamente idénticas para los regímenes semanal y bisemanal. Posteriores análisis revelan una ligera superioridad de la dosis semanal en pacientes con enfermedad severa de base. Esto, sin embargo, sucedía al contrario en sujetos con enfermedad moderada. No hay evidencia de si pacientes en los que fracasara la pauta bisemanal podrían beneficiarse del régimen semanal.

En la tabla 12 recogen los resultados de la variable principal IGA del análisis agregado de los estudios SOLO-1 y SOLO-2, resultando unas diferencias frente a placebo de 27,4% y 27,6% para las pautas semanal y bisemanal, respectivamente.

		Patients achieving an IGA Score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥ 2 points,		
Study	Treatment	n (%)	Difference vs. Placebo (%) (95% CI) [1]	P-value vs. placebo [2]
R668-AD-1334	Dupilumab 300 mg QW (N=223)	83 (37.2)	27.0 (19.47, 34.44)	<0.0001
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=224)	85 (37.9)	27.7 (20.18, 35.17)	<0.0001
	Placebo QW (N=224)	23 (10.3)		
R668-AD-1416	Dupilumab 300 mg QW (N=239)	87 (36.4)	27.9 (20.87, 34.99)	<0.0001
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=233)	84 (36.1)	27.6 (20.46, 34.69)	<0.0001
	Placebo QW (N=236)	20 (8.5)		
Pooled Analysis	Dupilumab 300 mg QW (N=462)	170 (36.8)	27.4 (22.31, 32.59)	<0.0001
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=457)	169 (37.0)	27.6 (22.47, 32.80)	<0.0001
	Placebo QW (N=460)	43 (9.3)		

Tabla 12: Análisis primario de la proporción de pacientes que cumplen objetivo IGA en SOLO 1 y SOLO 2.⁹

	Study 1334			Study 1416		
	Dupilumab 300 mg QW	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg QW	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo
Randomized	223	224	224	239	233	236
Gender						
Female	37/81 (46%)	42/94 (45%)	14/106 (13%)	39/100 (41%)	39/96 (41%)	13/104 (13%)
Male	46/142 (32%)	42/130 (32%)	9/118 (8%)	47/139 (34%)	44/137 (32%)	7/132 (5%)
Age						
<65	80/215 (37%)	78/208 (38%)	22/216 (10%)	81/226 (36%)	77/223 (35%)	20/227 (9%)
≥65	3/8 (38%)	6/16 (38%)	1/8 (13%)	5/13 (38%)	6/10 (60%)	0/9 (0%)
Race						
White	59/149 (40%)	63/155 (41%)	18/146 (12%)	63/168 (38%)	63/165 (38%)	16/156 (19%)
Black	8/20 (40%)	3/10 (30%)	3/16 (19%)	7/15 (47%)	2/13 (15%)	1/20 (5%)
Asian	16/51 (31%)	14/54 (26%)	2/56 (4%)	11/45 (24%)	15/44 (34%)	1/50 (2%)
Other	0/3 (0%)	4/5 (80%)	0/6 (0%)	5/11 (45%)	3/11 (27%)	2/10 (20%)

Tabla 13: IGA por subgrupos ⁹

Al igual que ocurre en el estudio fase III CHRONOS, no se observan diferencias significativas entre los principales subgrupos.

En la tabla 14 se detallan las terapias recibidas previamente. Destaca el elevado número de pacientes que habían recibido IC sistémicos, no siendo estos una de las primeras líneas de tratamiento recomendadas por las principales guías en DA severa.

Dado que ciclosporina dispone de indicación aprobada, resaltar que no se especifica el número de pacientes que habían sido tratados con este fármaco. Tampoco se recoge la proporción de pacientes que habían sido tratados con fototerapia.

	SOLO 1			SOLO 2		
Prior systemic therapy — no. (%)	Placebo (n = 222)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 229)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 218)	Placebo (n = 234)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 236)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 237)
Systemic corticosteroids	78 (35)	77 (34)	65 (30)	82 (35)	80 (34)	73 (31)
Immunosuppressants	52 (23)	60 (26)	61 (28)	70 (30)	77 (33)	75 (32)
Calcineurin inhibitors	40 (18)	47 (21)	49 (23)	53 (23)	60 (25)	52 (22)
Selective immunosuppressants	8 (4)	14 (6)	9 (4)	4 (2)	10 (4)	9 (4)
Other immunosuppressants	20 (9)	24 (11)	23 (11)	25 (11)	27 (11)	28 (12)
Interleukin inhibitors	3 (1)	2 (1)	0	0	0	1 (<1)
Tumor necrosis factor-	1 (1)	2 (1)	0	0	1 (<1)	0

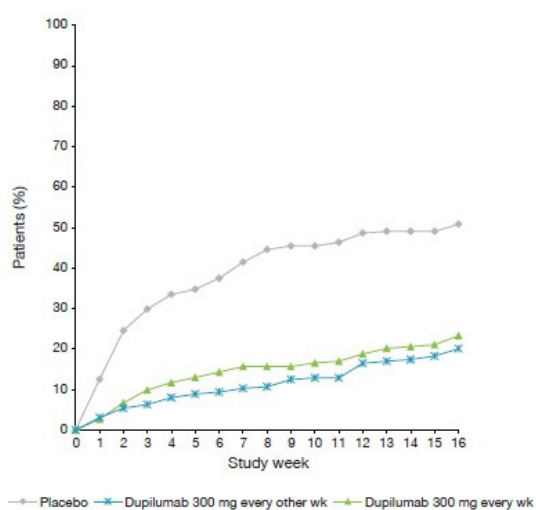
Tabla 14: Terapias sistémicas previas finalizadas antes del inicio del estudio (FAS)⁹

En cuanto a los pacientes que tuvieron que ser rescatados, el número de los mismos fue superior en la rama control (tabla 15).

	SOLO 1			SOLO 2		
	Placebo (n = 224)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 224)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 223)	Placebo (n = 236)	Dupilumab 300 mg every other week (n = 233)	Dupilumab 300 mg weekly (n = 239)
Rescue therapy — no. (%)						
Any rescue therapy	115 (51)	47 (21)	52 (23)	123 (52)	35 (15)	49 (21)
Systemic corticosteroids	17 (8)	2 (1)	5 (2)	30 (13)	3 (1)	6 (3)
Immunosuppressants	5 (2)	3 (1)	2 (1)	16 (7)	1 (<1)	2 (1)
Calcineurin inhibitors	4 (2)	2 (1)	1 (<1)	13 (6)	1 (<1)	2 (1)
Selective immunosuppressants	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
Other	1 (<1)	0	0	4 (2)	0	0

Tabla 15: Pacientes rescatados en los estudios SOLO-1 y SOLO-2⁹

A. SOLO 1



B. SOLO 2

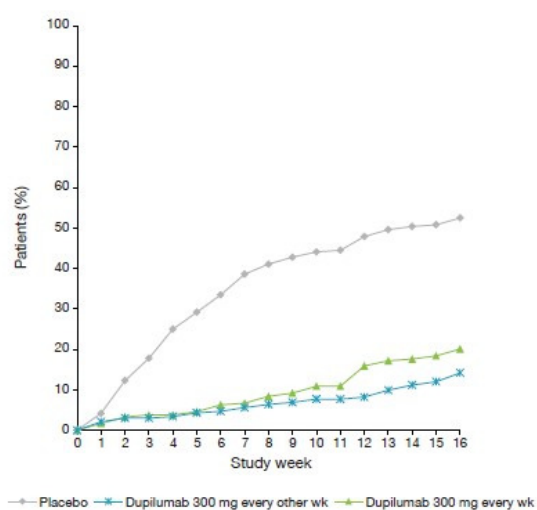


Tabla 16: Proporción acumulativa de pacientes que recibieron rescate⁹

En el estudio SOLO-2 ocurrieron dos muertes. Una de ellas fue debido a una exacerbación de asma en paciente con historia de asma, varias semanas después de finalizar el tratamiento con dupilumab. En el otro caso se trató de un suicidio.

Los estudios SOLO-1 y SOLO-2 incluían la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (5 dimension EuroQol, EQ-5D). En un análisis agregado⁸ con una n de 1379 pacientes y una edad media de 38,3 años ($\pm 14,3$), EQ-5D varió desde 0,611 a 0,629 en los grupos tratamiento. El cambio medio de EQ-5D ajustado por mínimos cuadrados a las 16 semanas fue de 0,031 con placebo y significativamente superior con dupilumab semanal (0,207) y bisemanal (0,210), ambos con una $p < 0,0001$. Esta variación fue superior en los pacientes que consiguieron respuesta clínica (objetivos IGA y EASI).

	Placebo qw, n = 460	Dupilumab 300 mg qw, n = 462	Dupilumab 300 mg q2w, n = 457
All patients			
Baseline, mean (SD)	0.611 (0.340)	0.607 (0.338)	0.629 (0.319)
LS mean change (SE)	0.031 (0.012)	0.207 (0.012)	0.210 (0.012)
P vs. placebo ^a	–	<0.0001	<0.0001
Responders^b			
IGA, n (%)	43 (9.3)	169 (36.6) ^c	170 (37.2) ^c
Baseline, mean (SD)	0.746 (0.33)	0.664 (0.30)	0.668 (0.30)
LS mean change (SE)	0.192 (0.02)	0.261 (0.01)	0.238 (0.01)
P vs. placebo ^a	–	0.2951	0.8232
EASI ≥50%, n (%)	107 (23.3)	282 (61.0) ^c	306 (67.0) ^c
Baseline, mean (SD)	0.693 (0.334)	0.636 (0.314)	0.627 (0.325)
LS mean change (SE)	0.189 (0.016)	0.255 (0.010)	0.253 (0.010)
P vs. placebo ^a	–	0.0003	0.0004
EASI ≥75%, n (%)	61 (13.3)	232 (50.2) ^c	218 (47.7) ^c
Baseline, mean (SD)	0.712 (0.347)	0.629 (0.314)	0.631 (0.327)
LS mean change (SE)	0.251 (0.020)	0.262 (0.010)	0.257 (0.011)
P vs. placebo ^a	–	0.6089	0.7825

EASI Eczema Area and Severity Index, EQ-5D 5-dimension 3-level EuroQol, IGA Investigator's Global Assessment, LS least squares, qw once weekly, q2w every 2 weeks

Tabla 17: Variación en la puntuación EQ-5D a las 16 semanas.⁹

Actualmente se encuentra en desarrollo el estudio de extensión R668-AD-1225 (OLE), donde se están evaluando la seguridad a largo plazo y la inmunogenicidad. Los parámetros de eficacia que utiliza son los mismos que en los ensayos pivotaes.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

CHRONOS: Estudio doble ciego aleatorizado 3:1:3. La randomización se estratificó de acuerdo a la severidad de la enfermedad (IGA 3 vs IGA 4) y a la región (Asia y Pacífico, Europa Oriental, Europa Occidental, y América del Norte y del Sur). Esta aleatorización se llevó a cabo a través de sistema IVRS/IWS (sistema de reconocimiento de voz), con lo que se evita el sesgo de selección. Los kits de tratamiento estaban codificados y eran idénticos ya fueran placebo o tratamiento, manteniendo así la ocultación a personal y pacientes.

Las características de la población que componía los tres brazos del estudio fue similar. Un 66,2% de los pacientes son de raza blanca, con una edad media de 37,1±13,46 años. El 60,3% de los pacientes son hombres y el 39,7% mujeres. La duración de la DA, el IGA y el EASI eran también similares entre los distintos grupos.

El análisis de eficacia primario se basó en un “Full Analysis Set” (FAS), definido como todos los sujetos randomizados. Como apoyo se realizó también un análisis por protocolo (PPS) del que se excluyen los pacientes con violaciones mayores del tratamiento.

En cuanto a las violaciones del protocolo hay que señalar que se produjeron un 4% de las mismas en la rama de dupilumab bisemanal (la aprobada en ficha técnica), estando estas violaciones relacionadas sobre todo con el uso de CSS de alta potencia como rescate en la semana 2.

SOLO-1 y SOLO-2: Ambos estudios son doble ciego aleatorizados 1:1:1. Al igual que en CHRONOS, la randomización se estratificó de acuerdo a la severidad de la enfermedad (IGA 3 vs IGA 4) y a la región, mediante sistema IVRS/IWS. Los kits de tratamiento eran codificados e idénticos entre placebo y tratamiento.

Destaca el mayor número de abandonos en el brazo de placebo, siendo la mayor parte de ellos en los 3 brazos por efectos adversos y por falta de eficacia.

Las características de los diferentes grupos estaban equilibradas. En el caso de SOLO-1 la edad media de los pacientes fue de 39,5 años, siendo la mayoría hombres y la raza blanca la mayoritaria. La severidad y la extensión de la patología también era similar en los 3 grupos, estando equilibrada la proporción de pacientes con IGA 3 y 4 (criterio de estratificación en el diseño del estudio). También en el estudio SOLO-2 las características demográficas fueron similares entre los grupos, con mayoría hombres y raza blanca y con una edad media de 37 años aproximadamente. El apéndice que acompaña los estudios describe las terapias sistémicas que habían recibido previamente los pacientes incluidos: corticoides, inmunosupresores, IC, etc. Sin embargo, no detalla el fármaco en concreto con el que cada paciente había sido tratado.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En los tres estudios pivotaes se compara frente a placebo, hubiera sido más adecuado utilizar un comparador como ciclosporina (fármaco con indicación para DA moderada/severa en muchos países de la UE).

Otra probable limitación del estudio son las variables de medida utilizadas, ya que en la práctica clínica diaria no siempre se utilicen estas escalas. Ello requeriría una evaluación pormenorizada de cada paciente en la práctica real para poder asegurar que el fármaco se utiliza en las condiciones más parecidas posibles al estudio.

Los pacientes incluidos en los ensayos se adecuan también al escenario para el que se está evaluando el fármaco.

Algunos de los criterios de elegibilidad de los pacientes pueden resultar un tanto restrictivos al trasladar los ensayos a la práctica real. Uno de los criterios de exclusión de los estudios es que un 30% o más de la superficie que está afectada se localice en zonas delgadas de la piel que no pueda ser tratada con seguridad con CST de media-alta potencia (cara, cuello, intertrigo, áreas genitales, áreas con atrofia).

Las principales guías recomiendan la utilización de ciclosporina como primera línea, con lo cual hubiera sido interesante al menos conocer qué pacientes fueron tratados con este fármaco.

En cuanto a subgrupos, en ninguno de los tres estudios pivotaes parece haber diferencias de eficacia reseñables, si bien el tamaño de algunos de estos subgrupos es reducido.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Las variables de los estudios incluyen en su mayoría diferentes escalas de medida de la severidad de la enfermedad que por lo general incluyen algún componente de subjetividad por parte del evaluador. Por ello los resultados pueden variar según la persona que realice la valoración. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este sesgo afecta tanto a las ramas tratamiento como control y, al tratarse de un estudio doble ciego, no se espera que este hecho afecte a la validez del estudio.

El tamaño muestral se estimó para lograr detectar diferencias del 29% en la variable principal IGA a las 16 semanas y una diferencia de 43% en la variable principal EASI (potencia estadística del 99%). Estas asunciones se basaron en los resultados del estudio fase IIa R668-AD-1117.

Los resultados finales en las diferencias de medias en las covariables primarias IGA y EASI fueron favorables a dupilumab con las dos pautas, semanal y bisemanal y estadísticamente significativos en todos los estudios. Sin embargo, en todos los casos el RAR obtenido para la variable IGA se sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual

forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46%(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta.

Los datos no establecen un beneficio de la pauta semanal sobre la bisemanal, con resultados muy similares entre ambos regímenes de tratamiento (sí parece haber un ligero beneficio de la pauta semanal en pacientes con enfermedad más grave). No hay datos respecto a si en pacientes en los que fracasa la pauta bisemanal se podrían beneficiar de la semanal.

No se establece ningún objetivo para medir la duración del efecto (estudio CHRONOS) en los pacientes que han sido respondedores.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En los tres estudios pivotaes se utilizan como variables primarias y secundarias diferentes escalas y medidas de la severidad de la dermatitis y algunos síntomas como el prurito.

Estas escalas no se usan de forma rutinaria en la práctica clínica diaria, donde se suelen hacer valoraciones basadas en el juicio clínico del facultativo, y normalmente quedan relegadas a los ensayos clínicos.

Las escalas utilizadas como variables principales en los estudios pivotaes son el IGA y el EASI:

- El IGA [0-4] (Investigator global assessment) se utiliza para medir la severidad de la DA, siendo 4 el caso más grave. Tiene en cuenta diversos síntomas como el eritema, la formación de pápulas y de exudados (tabla 18).
- El EASI [0-72] (Eczema Area and Severity Index) no incluye síntomas subjetivos, informa sobre la severidad y extensión del eritema, la induración, papulación y edema, excoriaciones y liquenificación (tabla 19).

Como variable secundaria principal se evaluó la reducción en el Peak Pruritus NRS, una escala numérica que mide la intensidad del picor.

La precisión diagnóstica (validez analítica) de las pruebas anteriormente comentadas (escalas, cuestionarios...) está supeditada a la observación del clínico, que debe seguir las directrices dadas según la escala que se esté utilizando. Es por ello que pueden darse casos donde la clasificación dentro de un rango u otro puede variar en función del observador, con lo que se puede estar introduciendo un sesgo, si bien este sería de similar magnitud en el grupo placebo.

En cuanto a la utilidad clínica de las escalas en la práctica habitual, se observa que los signos y síntomas que miden estas escalas son manifestaciones comunes de la DA, por lo que parece razonable su uso para medir la intensidad con la que se muestra la patología, ya que no existe en la actualidad ningún biomarcador ni test estandarizado.

La medida de estas escalas no forma parte de la práctica clínica habitual (Validez clínica de la prueba).

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPIUMAB Dermatitis atópica moderada-severa
--	--

Score	Investigator's Global Assessment (IGA) Standard Definitions	Investigator's Global Assessment (IGA): Morphological Descriptors
0 = Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis	No inflammatory signs of atopic dermatitis
1 = Almost clear	Just perceptible erythema, and just perceptible papulation/infiltration	Barely perceptible erythema and/or minimal lesion elevation (papulation/infiltration)
2 = Mild disease	Mild erythema and mild papulation/infiltration	Visibly detectable, light pink erythema and very slight elevation (papulation/infiltration)
3 = Moderate disease	Moderate erythema and moderate papulation/infiltration	Dull red, clearly distinguishable erythema; clearly perceptible elevation (papulation/infiltration), but not extensive
4 = Severe disease	Severe erythema and severe papulation/infiltration	Deep/dark red erythema; marked and extensive elevation (papulation/infiltration)

Tabla 18: Escala IGA (Investigator's Global Assessment).¹⁰

Región del cuerpo	EASI en pacientes >8 años	EASI en pacientes < 7 años
Cabeza y cuello	(E+I+Ex+L) x área x 0,1	(E+I+Ex+L) x área x 0,2
Brazos	(E+I+Ex+L) x área x 0,2	(E+I+Ex+L) x área x 0,2
Tronco	(E+I+Ex+L) x área x 0,3	(E+I+Ex+L) x área x 0,3
Piernas	(E+I+Ex+L) x área x 0,4	(E+I+Ex+L) x área x 0,4
EASI	Suma de las 4 regiones	Suma de las 4 regiones

E: eritema; I: induración/papulación; Ex: excoriaciones; L: liquenificación.
Área está definida en una escala de 7 puntos: 0= no erupción; 1= <10%; 2= 10-29%; 3= 30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; 6= 90-100%.

Tabla 19: Escala EASI (Eczema Area and Severity Index)

On a scale of 0 to 10, with 0 being "no itch" and 10 being "worst itch imaginable", how would you rate your itch at the worst moment during the previous 24 hours?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No itch										Worst itch imaginable

Tabla 20: NRS (Peak Pruritus)¹⁰

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realiza búsqueda bibliográfica en Medline-PubMed a fecha de Enero de 2018 con el término "dupilumab" y "atopic dermatitis", filtrando por tipo de artículo: "meta-analysis" y "systematic reviews", seleccionado dos metaanálisis que incluyen dupilumab.

En el metaanálisis realizado por Yue Han et al¹¹ incluyen 7 estudios con dupilumab randomizados, doble ciego, controlados (2 fase I, 2 fase IIa, 1 fase IIb y 2 fase III).

Todos estos estudios tienen en común la buena comparabilidad entre los sujetos que incluyen, la ausencia de sesgos en la randomización y el enmascaramiento y la correcta elección de las variables de eficacia.

Los estudios fase III incluidos fueron los pivotaes SOLO-1 y SOLO-2.

Como conclusiones afirman que dupilumab muestra una clara superioridad frente a placebo, con una leve tendencia a un efecto dosis-dependiente. El perfil de seguridad fue aceptable, similar a placebo. La combinación con CST parece mejorar los efectos. Como limitaciones del metaanálisis se encuentran el escaso número de estudios incluidos y el riesgo de imparcialidad.

<i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i>	DUPIUMAB <i>Dermatitis atópica moderada-severa</i>
--	--

- Xinghua Xu et al.¹² realizan un metaanálisis donde analizan los resultados de 7 ensayos randomizados con dupilumab con 2705 pacientes.
 Al igual que en el metaanálisis anteriormente comentado, los estudios fase III incluidos eran los dos SOLO y el LIBERTY AD CHRONOS. Evalúan eficacia y seguridad, como variables principales compararon IGA y EASI.
 De forma parecida a lo que concluye el anterior metaanálisis, se encuentra que dupilumab mejoraba significativamente los signos y síntomas de la DA respecto a placebo, incluyendo los síntomas psicológicos. En particular, los autores encontraban que dupilumab mejoraba mucho el prurito (variables secundarias NRS y DLQI), con lo cual la calidad de vida se vería muy favorecida.
 El perfil de seguridad resultaba similar entre placebo y dupilumab. La eficacia de la pauta semanal y bisemanal eran similares también.

Existe una revisión realizada por Roekkevisch et al.³ abarca las diferentes opciones de tratamiento sistémico disponibles para pacientes con DA, incluidos pacientes que no responden adecuadamente a terapia oral sistémica. La ciclosporina está recomendada como primera línea en terapias a corto plazo, azatioprina como segunda y metotrexato como tercera. Afirman que solo se puede asumir una recomendación fuerte en el caso de la ciclosporina a corto plazo y que había limitaciones metodológicas en la mayoría de los ensayos clínicos, lo que dificulta la realización de un metaanálisis. Esta revisión concluye que se deben reservar los agentes biológicos para pacientes que no respondan a las terapias sistémicas anteriormente mencionadas.

Drug	Benefits		Drawbacks	
	Clinical Efficacy	Quality of Life	Side Effects	Contraindications
Cyclosporine: Inhibits Th1 and Th2 cells as well as dendritic cells Recommendation: First-line treatment for use of up to a year ⁵ Based on moderate- to high-quality large studies showing efficacy and safety for short-term use ⁵	Four placebo-controlled RCTs⁶¹⁻⁶⁴ showed between 53% and 95% improvement after 10 d to 8 wk in different clinical scores Six head-to-head RCTs showed cyclosporine was superior to prednisolone,⁶⁷ IVIG,⁶⁸ UVAB,⁶⁹ and similarly effective to EC-MPS⁷⁰ and tacrolimus ointment,⁷¹ and old versus new formulation⁷² Three RCTs on dosing^{65,73,74} showed higher dosages (5 mg/kg per day) had a more rapid response and superior efficacy	Significant improvement in QOL reported in patients taking cyclosporine^{65,66}	Nausea, headache, paresthesia, renal impairment, hypertension, sequelae of chronic immunosuppression	Renal impairment, uncontrolled hypertension, malignancies
Azathioprine: Purine analog antagonizes purine metabolism, inhibiting synthesis of DNA; its use in AD is off-label Recommendation: Second-line treatment ⁵ Based on moderate- quality study efficacy and safety was shown for short- and long-term use (24 wk), including large patient numbers ⁵	Three RCTs⁷⁵⁻⁷⁷: 2 placebo-controlled RCTs^{75,76} and 1 head-to-head RCT versus methotrexate⁷⁷ At week 12, superior to placebo (mean improvement^a 26%⁷⁵ and 37%⁷⁶) and 39%⁷⁷ when compared with methotrexate At week 24, for the 16 (84%) patients in the azathioprine group, the mean^b reduction was 43%⁷⁷	Itch scores and DLQI improved in patients taking azathioprine compared with placebo⁷⁶	Not well tolerated because of gastrointestinal disturbances⁷⁵ Abnormalities in liver enzymes and blood counts, such as lymphocytopenia were noted⁷⁵⁻⁷⁷	Unknown/low/absent TPMT activity, malignancies, concurrent allopurinol therapy, pregnancy Relative contraindications: Hepatic and renal impairment Caution: In women of childbearing potential
Methotrexate: Folic acid antagonist with anti-inflammatory effects; its use in AD is off-label Recommendation: Third-line treatment ⁵ Based on moderate- quality study efficacy and safety was shown for short- and long-term use (24 wk), including large patient numbers ⁵	1 RCT: At week 12, equally efficacious as azathioprine (mean improvement^b of 42%⁷⁷), and at week 24, the mean^b score was 48% for 18 (95%) patients⁷⁷ One open-label, dose-ranging prospective trial (N = 12) showed an average improvement^a of 52% from baseline⁷⁸ One retrospective review (N = 31) of children and adolescents showed methotrexate was effective or very effective in 75%⁷⁹	A mean improvement of 26% in QOL^c was shown⁷⁷ Significant improvement in QOL, affected body surface area, loss-of-sleep, and itch scores⁷⁸	Nausea, elevated liver enzymes, and more rarely pancytopenia and hepatic or pulmonary toxicity was reported; serious adverse events were not observed⁷⁷	Relative contraindications: Liver disease, renal impairment, significant pulmonary disease, blood dyscrasias, active infection, pregnancy, excessive alcohol consumption Caution: In women of childbearing potential

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; DLQI, disease-specific health-related quality of life instrument; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; IVIG, intravenous immunoglobulin; QOL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; TPMT, thiopurine methyltransferase; UVAB, ultraviolet light A and B.

^aSASSAD = Six Area of the Six Sign Atopic Dermatitis scores.

^bSCORAD = scoring atopic dermatitis.

^cSKINDEX.

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB <i>Dermatitis atópica moderada-severa</i>
--	--

Drug Tested	Study Design	No. Of Patients	Benefits	Drawbacks
Dupilumab: Fully human monoclonal antibody directed against the alpha subunit of IL-4 and IL-13 receptors	Dose escalation RCT double-blind ³³ randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial ³⁴	Four studies N = 207 N = 379	A marked and rapid clinical improvement was observed in the dupilumab group ³³ At week 12, in the dupilumab (300 mg) group, 40% scored clear or near-clear versus 7% in the placebo group ($P < .001$). ³³ Pruritus scores decreased 55.7% for dupilumab versus 15.1% ($P < .001$) for placebo. ³³ Dupilumab improved clinical responses in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a dose-dependent manner. ³⁴	Side-effect profiles were not dose limiting, and there were no significant safety concerns. ^{33,34}
Infliximab: Antagonist against TNF- α ³⁶	Open-label ³⁶	N = 9	Only 2 of the 9 patients experienced longer-term efficacy	Clinical response tends not to be maintained over time, despite an initial good response; risk of infection (rare: TB, hepatitis, common: URTI)
Mepolizumab: Monoclonal antibody to IL-5 that reduces peripheral blood eosinophils ³⁵	Parallel group RCT, double blind ³⁵	N = 43	No clinical improvement; scarce benefits in AD management	Side effects were mild and no different than the placebo group
Omalizumab: Monoclonal antibody that blocks IgE function Limited peer-reviewed evidence	Open-label ⁴³ Four case series ³⁷⁻⁴⁰ 2 RCTs ^{41,42}	N = 21 N = 64 N = 28	No significant differences versus placebo; conflicting data on efficacy; well tolerated	Safe drug; cost may outweigh the therapeutic benefit
Rituximab: Chimeric monoclonal antibody against the B-cell surface marker CD20	Open-label ⁴⁴	N = 6	Results were inconclusive; well tolerated	Lack of data
Ustekinumab: Targets the shared p40 subunit of IL-12/IL-23	Case series ⁴⁵ and phase 2 RCT ⁴⁶	N = 4 ⁴⁵ and N = 33 ⁴⁶	Case series showed promising results and was well tolerated. ⁴⁵ In the RCT, although the ustekinumab group had higher SCORAD50 scores compared with the placebo group at week 16 (primary endpoint), this did not reach statistical significance; a high placebo response was attributed to allowance of concomitant TCS ⁴⁶	Safe medication and no SAEs reported in the phase 2 RCT ⁴⁶

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; RCT, randomized controlled trial; SAE, serious adverse event; TB, tuberculosis; TCS, topical corticosteroid; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; URTI, upper respiratory tract infection.

Tabla 21: Beneficios e inconvenientes de las diferentes terapias sistémicas³

Roeckevisch et al.³ comparan diferentes alternativas utilizadas en DA moderada-severa, incluyendo un total de 34 ensayos clínicos randomizados con un total de 12 terapias sistémicas diferentes y 1653 pacientes (el 94% de los estudios contaban con menos de 100 pacientes). El 44% de los ensayos incluían adultos y niños. Las variables medidas incluyeron signos clínicos, síntomas, calidad de vida y transcurso de la enfermedad (SCORAD en la mayoría de los casos). Los resultados en seguridad se midieron calculando la incidencia semanal de efectos adversos en %. Los autores no pudieron realizar un metaanálisis debido a la heterogeneidad en las variables medidas.

- Los datos señalan una mayor eficacia de ciclosporina en 14 estudios, posicionando a este fármaco como primera línea de tratamiento. En 5 ensayos se comparó frente a placebo, con una mejora media en la severidad de la enfermedad que iba desde el 53% al 95%, medida en diferentes escalas y con una duración corta de tratamiento (10 días a 8 semanas). En otro estudio controlado frente a placebo que usaba la calidad de vida como objetivo primario, ciclosporina se mostró superior. En ensayos frente a otras alternativas

ciclosporina se mostró superior en términos de eficacia a prednisolona, IGIV, UVAB y tuvo una eficacia similar a micofenolato sódico. Dosis superiores de ciclosporina (5 mg/kg/día) conllevaron una respuesta más rápida y una mayor eficacia que dosis más bajas (2,5-3 mg/kg/día). El uso de ciclosporina a más largo plazo (hasta 1 año) se puede recomendar en base a 4 ensayos, aunque la evidencia es limitada por el diseño de los estudios.

- Como segunda línea quedaría azatioprina, aunque en este caso la evidencia y la eficacia son menores.
- Metotrexato podría ser considerada como tercera línea, con una eficacia similar a azatioprina.
- Los corticoides sistémicos son los fármacos sistémicos usados con mayor frecuencia en la práctica clínica. Por el contrario, la evidencia disponible en cuanto a eficacia en DA es limitada. Un ensayo con una muestra pequeña indicó que prednisolona no era un tratamiento adecuado a largo plazo y que su eficacia era menor a ciclosporina, si bien no está claro si el fármaco y régimen evaluado fueron los correctos.

Resulta imposible hacer recomendaciones para micofenolato, montelukast, inmunoglobulinas IV y CSS debido a la escasez de evidencia (pocos ensayos clínicos, número reducido de pacientes y escasa eficacia).

Reference	Efficacy drug A		Efficacy drug B		Efficacy placebo	
	a) Intervention		a) Intervention		a) Placebo	
	b) Change in clinical signs		b) Change in clinical signs		b) Change in clinical signs	
Berth-Jones ¹²	a) AZA				a) Placebo	
	b) MI of 26% in SASSAD score at 8 wk				b) MI 3% in SASSAD score at 8 wk	
Meggit ²⁶	a) AZA				a) Placebo	
	b) MI in of 37% in SASSAD score at 12 wk				b) MI of 20% in SASSAD score at 12 wk	
Bermanian ¹¹	a) CsA		a) IVIG			
	b) MI of 68% in SCORAD at 12 wk		b) MI of 30% in SCORAD at 12 wk			
Czech ¹⁶	a) CsA, 150 mg		a) CsA, 300 mg			
	b) MI of 48% in TBSA at 8 wk		b) MI of 59% in TBSA at 8 wk			
Granlund ¹⁷	a) CsA		a) UVAB			
	b) MI of 54% in SCORAD at 8 wk		b) MI of 34% in SCORAD at 8 wk			
Haeck ¹⁸	a) CsA		a) EC-MPS			
	b) MI of 17% in SCORAD score at maintenance phase 0-30 wk and 42% MI in SCORAD score including run-in phase of 6 wk (-6 wk to 30 wk)		MI of 0% in SCORAD at the maintenance phase 0-30 wk and 39% MI SCORAD including run-in phase of 6 wk (-6 wk to 30 wk)			
Harper ²⁰	a) CsA, short course		a) CsA, continuous			
	b) MI of 42% in SASSAD score at 52 wk		b) MI of 56% in SASSAD score at 52 wk			
Munro ²⁷	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 95% in score† at 8 wk				b) MI of 19% in score† at 8 wk	
Pacor ²⁸	a) CsA		a) Tacrolimus			
	b) MI of 88% in area under the SCORAD curve at 6 wk		b) MI of 89% in area under the SCORAD curve at 6 wk			
Salek ³²	a) CsA				a) Placebo	
	b) NR (disease activity and extent of disease)				b) NR (disease activity and extent of disease)	
Schmitt ³³	a) CsA		a) Prednisolone/placebo			
	b) MI of 55% in objective SCORAD50 at 6 wk		b) MI of 43% in objective SCORAD50 at 6 wk			
Sowden ³⁷	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 53% in score† at 8 wk				b) MI of 7% in score† at 8 wk	
van Joost ³⁹	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 56% in TBSA at 6 wk				b) MI of 11% in TBSA at 6 wk	
Wahlgren ⁴¹	a) CsA				a) Placebo	
	b) MI of 58% in score† at 10 d				b) Mean deterioration of 4% in score† at 10 d	

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

Zonneveld ⁴³	a) CsA increasing dose	a) CsA, decreasing dose	
	b) MI of 46% in score† at 52 wk	b) MI of 29% in score† at 52 wk	
Zurbriggen ⁴⁴	a) Sandimmune (old formulation of CsA)	a) Neoral (new formulation of CsA)	
	b) MI of 73% in score† at 8 wk	b) MI of 72% in score† at 8 wk	
la Rosa ²⁵	a) Flunisolide		a) Placebo
	b) MI of 54%* in TCS at 2 wk		b) MI of 16%* in TCS at 2 wk
Hanifin ¹⁹	a) IFN-γ		a) Placebo
	b) Improvement in TCS is greater than in placebo group but not significant at 12 wk		b) NR
Jang ²³	a) IFN-γ, 1.5 × 10 ⁶ IU/m ²	a) IFN-γ, 0.5 × 10 ⁶ IU/m ²	a) Placebo
	b) MI 48%* in TCS at 12 wk	b) MI 36%* in TCS at 12 wk	b) MI 2%* in TCS at 12 wk
Jee ²⁴	a) IVIG		a) Placebo
	b) MI of 24% in SCORAD score at 12 wk		b) MI of 40% in SCORAD score at 12 wk
Paul ²⁹	a) IVIG	a) IVIG delayed	
	b) MI of 15% in SCORAD score at 4 wk	b) MI of 15% in SCORAD score at 4 wk	
Berth-Jones ¹²	a) <i>M vaccae</i> , low dose	a) <i>M vaccae</i> , high dose	a) Placebo
	b) MI of 25% in SASSAD score at 12 wk	b) MI of 26% in SASSAD score at 12 wk	b) MI of 24% in SASSAD score at 12 wk
Schram ³⁴	a) MTX/folate	a) AZA	
	b) MI of 42% in SCORAD score at 12 wk	b) MI of 39% in SCORAD score at 12 wk	
Capella ¹⁴	a) Montelukast/placebo/nongreasy gel	a) Cetirizine/clarithromycin/mometasone or methylprednisolone/hydrating topical preparations	
	b) MI of 51% in SCORAD score at 6 wk	b) MI of 50% in SCORAD score at 6 wk	
Rahmen ³¹	a) Montelukast	a) Antihistamines/hydrocortisone	
	b) MI of 29% in SCORAD score at 4 wk	b) MI of 9% in SCORAD score at 4 wk	

Tabla 22: Resumen de eficacia de tratamientos sistémicos para DA moderada-severa en los estudios incluidos en la revisión sistemática ³

Además de la anterior revisión, se dispone de una revisión realizada por Garritsen FM et al. ¹³ de 19 estudios con **fototerapia** que incluye un total de 905 participantes.

A los autores no les fue posible realizar un metaanálisis con estos estudios debido a la heterogeneidad de los mismos. Además, las muestras eran pequeñas.

Con los datos disponibles parece que UVA1 y UVB de espectro reducido son las alternativas más efectivas para el control de la enfermedad.

Uno de los estudios incluidos en esta revisión es un ensayo abierto randomizado de 2001 con 72 pacientes que evaluó la diferencia en calidad de vida y seguridad de pacientes con DA severa tratados con ciclosporina versus UVAB durante un año¹⁴. Los objetivos fueron el número de días en remisión (medida la misma con la escala SCORAD) y la influencia en la calidad de vida. Ciclosporina arrojó resultados superiores a la fototerapia en cuanto a días en remisión.

	Cyclosporin (n= 36)	UVAB (n= 30)	p*
No. of remission days	186 ± 84	114 ± 118	<0.01
Total no. of days in study	354 ± 70	237 ± 141	<0.001
Percent days in remission A ^a	55 ± 23	38 ± 32	<0.05
Percent days in remission B ^b	60 ± 24	37 ± 32	<0.01
No. of therapy visits	17 ± 3	12 ± 6	<0.001
No. of remission visits	9 ± 4	5 ± 5	<0.001
AUC ^c	22 ± 8	30 ± 14	<0.01

*Student's *t*-test.

^aEstimated by counting days following remission visits until the next visit.

^bEstimated by counting days proceeding a remission visit since the previous visit.

^cArea under the curve; calculated by linear trapezoidal summation.

Tabla 23: Tiempo en remisión ciclosporina versus UVAB (medias ± DE)¹⁴

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No se dispone de comparaciones indirectas publicadas con dupilumab.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

En los ensayos disponibles con las posibles alternativas a dupilumab (ciclosporina en su mayoría) las variables que se medían eran diferentes a las variables primarias que se utilizan en los estudios pivotaes de dupilumab.

Además, el número de pacientes que incluían estos estudios era reducido (menos de 100). Esto, sumado a la heterogeneidad en la metodología entre los diferentes ensayos hace que no sea factible realizar comparaciones indirectas ajustadas fiables.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Debido a la reciente aprobación tanto por parte de la FDA como de la EMA de dupilumab en DA, siendo este el primer fármaco biológico aprobado para esta indicación, las principales guías de práctica clínica aún no han posicionado a dupilumab (y en general a los biológicos) dentro del tratamiento de la patología.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Actualmente el NICE está desarrollando un documento titulado "Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments".

Otros organismos como el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* también se encuentran elaborando un informe.

Actualización enero 2019: Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica (IPT, 3/2019. V1, Fecha de publicación: 15 de enero de 2019):

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).

5.4.3 Opiniones de expertos

Lindsay C Strowd y R Feldman¹⁵ hacen comentarios sobre el ensayo CHRONOS, haciendo hincapié en la reproducibilidad de la población que componía el ensayo en la práctica clínica real. A diferencia de otros estudios, en CHRONOS se permitía la administración de medicación concomitante, en este caso CST.

Recalcan la superioridad tanto en efectividad como en seguridad sobre placebo, afirmando que los pacientes del grupo placebo sufrieron más efectos adversos y más discontinuaciones de tratamiento.

En el estudio de extensión a largo plazo se podrá averiguar la incidencia de los brotes estacionales de la enfermedad en la eficacia de dupilumab. El hecho de que los pacientes del grupo placebo + CST experimenten una mejoría en las variables de eficacia podría estar relacionado con una mayor adherencia al tratamiento con CST dentro del estudio.

En la publicación de Boguniewicz M.¹⁶ y colaboradores concluyen que dada la falta de opciones seguras en tratamiento sistémico de DA moderada-severa, se recomienda dupilumab como una opción en primera línea en el tratamiento sistémico DA moderada-severa en pacientes adultos cuando la enfermedad no esté controlada con terapia tópica.

El fármaco mejoró los síntomas de DA con un perfil de seguridad aceptable aunque la seguridad a largo plazo es desconocida. Resaltan que a medida que se investigan otros agentes específicos, se deberá evaluar su seguridad y eficacia para comprender el papel que podrían desempeñar en el paradigma de tratamiento de DA.

5.4.4 Otras fuentes.

Micromedex: Clasifica dupilumab como categoría IIb. Se puede utilizar con o sin corticosteroides. Los inhibidores tópicos de la calcineurina se deben reservar para las zonas más problemáticas (cara, cuello, áreas genitales y pliegues).

En una comunicación¹⁷ se evaluó si la interrupción del tratamiento con dupilumab tenía impacto en la eficacia y seguridad, a través de un análisis interno del estudio abierto NCT01949311, actualmente en marcha, donde vieron los objetivos de seguridad y eficacia a las 52 semanas. Observaron resultados similares en pacientes que habían suspendido dupilumab durante al menos 3 meses respecto a los que no habían discontinuado el tratamiento.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se realizó búsqueda bibliográfica en Medline a fecha septiembre de 2017 con los términos “dupilumab” y “adverse reactions” / “safety”.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos (EA) más frecuentes para dupilumab son las infecciones e infestaciones (nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis, enfermedades oculares (conjuntivitis), enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, reacciones en el sitio de la inyección, enfermedades respiratorias torácicas y del mediastino, patologías del sistema nervioso (dolor de cabeza) e infecciones de la piel no herpéticas y herpéticas (herpes oral). Se calculan los RAR para la pauta bisemanal, que es la aprobada en ficha técnica, en los casos en que se detectan diferencias relevantes respecto a placebo.

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

Referencia: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Blauvelt et al. The Lancet, 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303⁸

Estudio fase III randomizado (N=740, 3:1:3) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico de grupos paralelos. El periodo de estudio fue de 64 semanas (52 de tratamiento y 12 de seguimiento). Los pacientes fueron tratados con dupilumab 300 mg cada dos semanas más CST (n=106) vs dupilumab 300 mg semanal más CST (n=319) vs placebo semanal más CST (n=315).

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal más CST (N=110)	Dupilumab semanal más CST (N=315)	Placebo más CST (N=315)	RAR (IC 95%)* (pauta bisemanal)
Al menos 1 evento adverso	97 (88)	261 (83)	266 (84)	
Al menos 1 EA grave	4 (4)	9 (3)	16 (5)	
Eventos adversos que conllevaron discontinuación	2 (2)	9 (3)	24 (8)	
Reacciones en la zona de inyección	16 (15)	60 (19)	24 (8)	-7% (-14 a 0)
Dermatitis atópica	20 (18)	52 (17)	144 (46)	
Dolor de cabeza	5 (5)	24 (8)	19 (6)	
Patologías oculares	34 (31)	102 (32)	46 (15)	-16% (-26 a -7)
Conjuntivitis	15 (14)	61 (19)	25 (8)	-6% (-13 a 1)
Enfermedades respiratorias torácicas y del mediastino	13 (12)	45 (14)	53 (17)	
Asma	5 (5)	2 (1)	19 (6)	

Infecciones e infestaciones

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=110)	Dupilumab semanal (N=315)	Placebo (N=315)	RAR (IC 95%)*
Infecciones e infestaciones	63 (57)	166 (53)	182 (58)	
Nasofaringitis	25 (23)	60 (19)	60 (19)	
Infecciones respiratorias del tracto superior	11 (10)	43 (14)	32 (10)	
Sinusitis	2 (2)	18 (6)	9 (3)	
Infecciones herpéticas de cualquier tipo	8 (7)	22 (7)	25 (8)	
Herpes oral	4 (4)	15 (5)	9 (3)	
Herpes simplex	3 (3)	5 (2)	2 (1)	

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB			
	Dermatitis atópica moderada-severa			

<i>Infección de piel no herpéticas</i>	12 (11)	26 (8)	56 (18)	
(*) Entre paréntesis los porcentajes				

Referencia: Estudio SOLO-1. (Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30)⁹.
Estudio fase III randomizado (n=671) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento. Los pacientes fueron tratados con dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=224) vs dupilumab 300 mg semanal (n=223) vs placebo semanal (n=224).

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=229)	Dupilumab semanal (N=218)	Placebo (N=222)	RAR (IC 95%)*
<i>Al menos 1 evento adverso</i>	167 (73)	150 (69)	145 (65)	-8% (-16 a 1)
<i>Al menos 1 EA grave</i>	7 (3)	2 (1)	11 (5)	
<i>Eventos adversos que conllevaron discontinuación</i>	4 (2)	4 (2)	2 (1)	
<i>Reacciones en la zona de inyección</i>	19 (8)	41 (19)	13 (6)	
<i>Exacerbaciones de dermatitis atópica</i>	30 (13)	21 (10)	67 (30)	
<i>Dolor de cabeza</i>	21 (9)	11 (5)	13 (6)	
<i>Conjuntivitis alérgica</i>	12 (5)	7 (3)	2 (1)	-4% (-7 a -1)
Infecciones e infestaciones				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=229)	Dupilumab semanal (N=218)	Placebo (N=222)	RAR (IC 95%)*
<i>Nasofaringitis</i>	22 (10)	25 (11)	17 (8)	
<i>Infecciones respiratorias del tracto superior</i>	6 (3)	11 (5)	5 (2)	
<i>Conjuntivitis (causa no especificada)</i>	11 (5)	7 (3)	2 (1)	-4% (-7 a -1)
<i>Infecciones herpéticas de cualquier tipo</i>	15 (7)	9 (4)	9 (4)	-2% (-7 a 2)
<i>Herpes oral</i>	9 (4)	4 (2)	4 (2)	
<i>Herpes simplex</i>	7 (3)	2 (1)	3 (1)	
<i>Infección de piel</i>	13 (6)	14 (6)	18 (8)	
<i>Infección (no de piel)</i>	69 (30)	67 (31)	49 (22)	-8% (-16 a 0)
(*) Entre paréntesis los porcentajes				

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPIUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

Referencia: Estudio SOLO-2 (Simpson EL et al. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. Epub 2016 Sep 30)⁹. Estudio fase III randomizado (n=701, 1:1:1) doble ciego controlado con placebo, multicéntrico. El periodo de tratamiento fue de 16 semanas más 12 de seguimiento. Los pacientes fueron tratados con dupilumab 300 mg cada dos semanas (n=233) vs dupilumab 300 mg semanal (n=239) vs placebo semanal (n=236).

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=236)	Dupilumab semanal (N=237)	Placebo (N=234)	RAR (IC 95%)*
Al menos 1 evento adverso	154 (65)	157 (66)	168 (72)	
Al menos 1 EA grave	4 (2)	8 (3)	13 (6)	
Eventos adversos que conllevaron discontinuación	2 (1)	3 (1)	5 (2)	
Reacciones en la zona de inyección	32 (14)	31 (13)	15 (6)	-7% (-13 a -2)
Exacerbaciones de dermatitis atópica	32 (14)	38 (16)	81 (35)	
Dolor de cabeza	19 (8)	22 (9)	11 (5)	
Conjuntivitis alérgica	2 (1)	3 (1)	2 (1)	
Infecciones e infestaciones				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Dupilumab bisemanal (N=236)	Dupilumab semanal (N=237)	Placebo (N=234)	RAR (IC 95%)*
Nasofaringitis	20 (8)	20 (8)	22 (9)	
Infecciones respiratorias del tracto superior	7 (3)	9 (4)	5 (2)	
Conjuntivitis (causa no especificada)	9 (4)	9 (4)	1 (<1)	-3% (-6 a -1)
Infecciones herpéticas de cualquier tipo	10 (4)	12 (5)	8 (3)	
Herpes oral	8 (3)	9 (4)	4 (2)	
Herpes simplex	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	
Infección de piel	13 (6)	15 (6)	26 (11)	
Infección (no de piel)	58 (25)	61 (26)	57 (24)	

(*) Entre paréntesis los porcentajes

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Ya comentado en apartado 6.1

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

EPAR: Se observó una mayor incidencia de conjuntivitis en los grupos de tratamiento. Los pacientes que tuvieron algún EA ocular eran mayores, con una mayor duración de DA, tenían enfermedad de base más activa y una historia de enfermedades oculares que sugiere haber recibido tratamiento con inmunosupresores. La mayoría de los casos fueron leves-moderados y autolimitados, sin haberse registrado casos graves. Sin embargo, el 10-20% de los casos continuaban activos al finalizar el estudio, por lo que el efecto a largo plazo de la conjuntivitis crónica es desconocido.

La evaluación de los datos de laboratorio indica una eosinofilia transitoria en un grupo minoritario de pacientes dentro de las ramas de tratamiento.

La incidencia de reacciones alérgicas agudas fue similar dentro de los grupos de tratamiento, siendo la mayoría de las mismas relacionadas con la piel.

La experiencia a largo plazo es limitada. Con los datos disponibles hasta la fecha no se detecta un incremento en el riesgo de malignidad, infecciones o eventos graves cardíacos, vasculares, tromboembólicos e isquémicos. El riesgo global de reacciones sistémicas alérgicas y no alérgicas con dupilumab y el potencial inmunogénico de dupilumab parece bajo. Sin embargo, estos datos se confirmarán con el estudio de extensión y con el estudio SOLO-Continue, actualmente en desarrollo.

FDA: El laboratorio fabricante proporcionó una base de datos de seguridad con 2526 sujetos expuestos a dupilumab en 11 estudios. Se identificaron algunas reacciones adversas esperables si tenemos en cuenta que se trata de un fármaco que se administrará vía SC, como las reacciones en la zona de inyección. Los perfiles de seguridad de dupilumab semanal y bisemanal son similares, y también del dupilumab con CST frente a la monoterapia.

- Los EA a nivel ocular fueron reportadas en ambos grupos tratamiento en mayor proporción que en el grupo placebo, debido en especial a la conjuntivitis (conjuntivitis alérgica). Sin embargo, algunos eventos fueron codificados dentro del grupo de infecciones e infestaciones, como la conjuntivitis bacteriana, que en ocasiones no venía acompañada de confirmación microbiológica. Todos los eventos relacionados con queratitis fueron descritos solamente en el grupo de dupilumab (estudio CHRONOS). La sequedad de ojo y la blefaritis fueron otros eventos con un desequilibrio claro entre placebo y dupilumab. En general parece haber una relación dosis-respuesta, pero esta relación no ha sido confirmada en el estudio de dupilumab a largo plazo. La mayoría de estos eventos fueron de gravedad baja-media y no acarrearón discontinuación. Aquellos pacientes que desarrollaban problemas a nivel ocular parecían tener menores respuestas en muchas de las variables objetivo. En el estudio de extensión OLE (en curso) se está realizando un examen oftalmológico en determinados puntos temporales del estudio a ciertos pacientes, incluyendo cualquier situación de inflamación oftalmológica como EA.
- En el análisis primario de seguridad se vio una incidencia mayor de infecciones virales en los grupos tratamiento. Esto no se vio en el estudio a largo plazo, donde ocurría lo contrario. Sin embargo, sí que se vio una mayor incidencia de algunos tipos de infección viral en el grupo tratamiento, como el herpes oral o el *herpes simplex*. Los pacientes con DA pueden estar predispuestos a infección por *herpesvirus* debido a las deficiencias en la barrera de la piel. Respecto al eccema herpético y el Herpes Zoster, la incidencia de ambos fue similar entre los distintos grupos. Los pacientes que sufrían estos eventos adversos interrumpían dupilumab hasta resolución del cuadro. No está claro si se debe continuar o interrumpir dupilumab en estos casos, ya que en los estudios muy pocos pacientes se encontraron en esta situación. Sin embargo, esto puede ser tenido en cuenta a la hora del manejo de pacientes de DA que desarrollen la infección.
- La base de datos general de seguridad del fármaco no provee evidencia acerca del empeoramiento de comorbilidades de tipo alérgico como el asma con la discontinuación de dupilumab. Dupilumab está siendo estudiado en la indicación de asma. Es probable que pacientes de DA y asmáticos tratados con el fármaco mejoren en el asma. El laboratorio ha expresado su preocupación de que este tipo de pacientes desescalen su tratamiento antiasmático por mejoría de esta patología. Esta preocupación está fundada en la muerte de un sujeto de uno de los estudios de DA, 84 días tras la última dosis de dupilumab. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para relacionar de forma inequívoca la exacerbación asmática con la interrupción de dupilumab.

En una carta al editor, Maurizio Mennini, M.D. et al¹⁸ hipotetizan sobre el hecho de que los casos de conjuntivitis alérgica podrían ser en realidad casos de queratoconjuntivitis, frecuentemente relacionados con la DA, y si el bloqueo de la señalización de IL-4 y IL-13 podría incrementar la actividad de ligandos específicos involucrados en la queratoconjuntivitis atópica en el ojo. Esto limitaría los potenciales usos de dupilumab en el área de las alergias. El autor responde que dupilumab no se asoció a una mayor incidencia de conjuntivitis en la rama de tratamiento vs placebo, lo que sugeriría un mecanismo dependiente de la DA y no relacionado con dupilumab. La causa, según el autor del estudio, es incierta, no siendo todos los casos diagnosticados por oftalmólogos.

En lo que respecta a la principal alternativa, **ciclosporina**, la mayoría de las reacciones adversas son dosis-dependiente y responden a una reducción de la dosis. Los EA descritos en ficha técnica se prevé que sean más frecuentes e intensas en pacientes trasplantados. Las más graves son: infecciones e infestaciones (pueden agravar infecciones preexistentes), neoplasias benignas, malignas e inespecíficas. Otros EA frecuentes son: trastornos del metabolismo y de la nutrición, temblor, migrañas, parestesia, hipertensión, trastornos gastrointestinales, función hepática anormal, hipertrichosis, mialgia, disfunción renal y fatiga.

En la revisión sistemática de ciclosporina mencionada en el apartado de eficacia se dan datos de seguridad para cada fármaco estudiado. La tasa semanal de cualquier EA varió de 1% a 28,2%. La tasa semanal de retirada del fármaco por efectos adversos se situó entre el 0 y el 2%. La tasa semanal de cualquier evento adverso grave varió desde 0 a 2,2%. En 9 de los ensayos aleatorizados estudiados no se observaron efectos adversos graves. Sin embargo, los estudios de ciclosporina frente a placebo, en los que ciclosporina se muestra superior, son de corta duración (10 días a 8 semanas).

A diferencia de dupilumab, el tratamiento con ciclosporina debe ser monitorizado en caso de insuficiencia renal moderada (valores de creatinina <200 µmol/l en adultos, <140 µmol/l en niños), y la dosis inicial no debe superar los 2,5 mg/kg/día. También se aconseja monitorizar en caso de disfunción hepática, ya que la farmacocinética de ciclosporina se puede ver alterada. En pacientes con hipertensión no controlada también se desaconseja el uso de ciclosporina. En el caso de dupilumab y con la evidencia disponible actualmente, debemos prestar especial atención a los EA a nivel ocular (conjuntivitis, queratitis, blefaritis, sequedad de ojo) y a infecciones virales como el herpes oral.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

-Trazabilidad: Para mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre y número de lote de los productos administrados deberán ser recopilados.

-Hipersensibilidad: Si se da una reacción de hipersensibilidad, la administración deberá ser interrumpida y se iniciará tratamiento.

-Infección por helmintos: Los pacientes con infección conocida con helmintos no fueron incluidos en los estudios. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune frente a helmintos por la inhibición de la señal IL4/IL13. Los pacientes con infección helmíntica preexistente deberán ser tratados de la misma previo al inicio. Si la infección se produce durante el tratamiento y el paciente no responde al tratamiento se deberá discontinuar la administración de dupilumab hasta que la infección se resuelva.

-Los pacientes tratados que desarrollen **conjuntivitis**, no resolviéndose la misma con tratamiento estándar, deberán realizarse un examen oftalmológico.

-Asma: No se ha establecido la eficacia y seguridad. Los pacientes con asma no deben suspender sus tratamientos frente a esta enfermedad sin consultar con el médico. Los pacientes con asma deberán ser monitorizados cuidadosamente tras suspender dupilumab.

-Embarazo: Los datos son limitados. Los estudios en animales no indican daños directos o indirectos en lo que respecta a toxicidad reproductiva. Dupilumab sólo debe ser usado en situación de embarazo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.

-Lactancia: Se desconoce si dupilumab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente tras la ingestión. En caso de lactancia se deberá valorar el beneficio-riesgo.

-Fertilidad: Los estudios en animales no muestran influencia alguna en la fertilidad.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Se analizan los costes de dupilumab como terapia de referencia. La duración del tratamiento calculada corresponde a coste por año, a pesar de que el tiempo para el que se valoran las covariables primarias en los estudios pivotaes fue de 16 semanas. En el estudio CHRONOS la duración de tratamiento fue de 52 semanas (1 año) y en el estudio de extensión OLE (en curso) se está evaluando la seguridad y la inmunogenicidad a largo plazo. En el ensayo CHRONOS los pacientes con respuesta o con respuesta parcial continuaban tratándose tras las 16 semanas. No se dispone de suficientes datos para establecer la duración óptima del tratamiento, por lo que se espera que sea el facultativo el que valore individualmente cada caso.

En el momento de realizar este informe, dupilumab no tiene precio en España. Sólo hemos encontrado el coste de adquisición en EEUU¹⁹, que tomamos provisionalmente para el análisis económico.

En el caso de ciclosporina la duración del tratamiento no ha sido claramente establecida. Según ficha técnica²⁰, 8 semanas pueden ser suficientes para el control de la enfermedad, aunque el tratamiento de hasta 1 año de duración ha mostrado ser eficaz y bien tolerado. Por ello se decide establecer para la comparación la misma duración de tratamiento que para dupilumab. La dosis de ciclosporina recomendada oscila entre 2,5 a 5 mg/kg/día, repartida en dos tomas diarias. Se calculan los costes para una dosis estimada de aproximadamente 4,2 mg/kg/día en un paciente de 70 kg (300 mg/día), inferior a la dosis máxima (se recomienda disminuir gradualmente la dosis una vez se obtenga respuesta satisfactoria).

En cuanto a la fototerapia, la evidencia disponible señala que los tratamientos más efectivos se realizan con UVA y UVB de banda estrecha¹³. En una revisión sistemática disponible, las duraciones de tratamiento oscilaron entre 3 y 8 semanas en la mayoría de los casos, predominando la pauta de 3 sesiones/semana. Los costes se obtuvieron de un estudio¹⁸ en el que se compara el coste de diferentes alternativas en psoriasis, en el cual se incluye un ensayo clínico con UVB de banda estrecha a 12 semanas. Se calcularon los costes para esas 12 semanas de tratamiento (en el estudio CHRONOS un 52% de los pacientes de la rama control tuvieron que ser rescatados, por lo que a modo orientativo se estima que los pacientes tratados con fototerapia sufran remisiones de unos 6 meses de media al año).

El coste de la terapia coadyuvante (CST, hidratantes...) no se incluye, pues esta debe ser aplicada independientemente de la terapia sistémica elegida. No se realiza comparación con CSS, ya que estos se deben usar en la práctica clínica únicamente en caso de brotes agudos que no se controlan con tratamiento tópico y, en su caso, sistémico. Su elevado número de EA y la intensidad de las mismas limitan la utilización de los CSS a medio-largo plazo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Dupilumab Dupixent® 300 mg solución para inyección en jeringa precargada	Ciclosporina Sandimmun neoral® cápsulas blandas 50 mg	Fototerapia con UVB de banda estrecha
Precio unitario (PVL+4%IVA) *	No disponible	0,58 €	140 \$ = 127,27 €
Posología	300 mg/ 14 días (dosis de carga de 600 mg la primera semana)	4.3 mg/kg/día= 300 mg/ día	3 sesiones / semana
Coste día	92,15 €	3,48 €	54,54 €
Coste global tratamiento/año	33.636 €**	1.270 €	4.581 € (12 semanas)
Coste incremental (diferencial) *** respecto a la	Referencia	-32.366 €	-29.055 €

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB Dermatitis atópica moderada-severa
--	---

terapia de referencia			
* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. **Precio anual en EEUU (https://www.nytimes.com/2017/03/28/health/drug-prices-fda-eczema-skin-disease.html?mcubz=1) ***Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado ****Conversión dólares a euros: 1€=1,1\$			

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de un estudio de coste-utilidad publicado en el que se compara el fármaco evaluado con tratamiento de soporte, en el que se utilizan los datos clínicos de los estudios pivotaes SOLO-1 y SOLO-2.

Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. A. Kuznik et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2017²¹.			
- Tipo de estudio: Coste-utilidad - Fuente de datos: Se utilizaron para el estudio los datos de los ensayos pivotaes SOLO-1 y SOLO-2 y se evaluó el coste-utilidad de dupilumab mediante un modelo de Markov en terapia de mantenimiento. También se usaron las historias de reclamos de las mutuas de seguros sanitarios. - Perspectiva: Pagador de EEUU - Población del escenario base: datos clínicos de los ensayos SOLO-1 y SOLO-2 - Variables principales de resultado: Años de vida ajustados por calidad (AVAC) - Horizonte temporal: Respuesta. - Costes incluidos en el estudio: Se excluyen costes de emolientes. Los costes posteriores a las 16 semanas de tratamiento se seleccionaron en los individuos respondedores que mantendrían la pauta bisemanal. Los costes asociados a las reacciones adversas fueron incluidos estimando la necesidad de una visita al médico al menos. - Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...): Coste unidad utilizando el componente médico del <i>Consumer Price Index</i>. - Valores de utilidad considerados: Calidad de vida relacionada con la salud, utilizando como medida EQ-5D. - Análisis de sensibilidad: horizonte temporal a 1 año, 5 años y 10 años y pacientes que consiguen reducción e un 50% en el EASI (EASI-50) - Conflicto de interés: Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals, Inc			
COSTES	Dupilumab bisemanal	Terapia de soporte	Incrementos
Total de costes no asociados a Dupilumab	299.449 \$	331.538 \$	Coste incremental de 32.089 \$
EFECTOS	Dupilumab bisemanal	Terapia de soporte	Incrementos
AVACs ganados	15.95 AVACs	14.83 AVACs	Incremento AVACs por paciente 1.12 AVACs
Años con respuesta	7.21	3.05	--
PRECIO ANUAL BASADO EN LA UTILIDAD PARA DUPILUMAB EN MANTENIMIENTO			Dupilumab
Umbral de 100.000 \$ AVAC			28.769 \$
Umbral de 150.000 \$ AVAC			39.941 \$

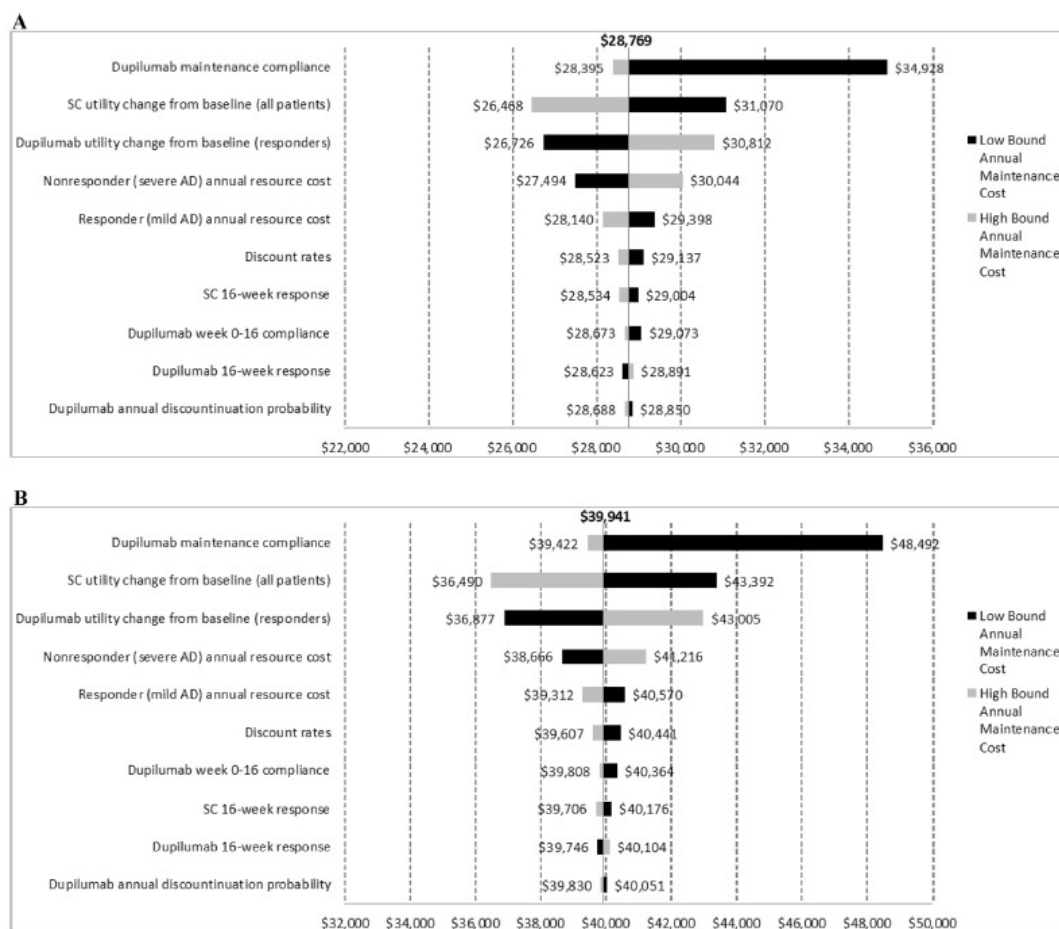


Fig. 2 Tornado diagrams of one-way sensitivity analysis. **a** Value-based pricing based on \$100,000 per QALY gained threshold. **b** Value-based pricing based on \$150,000 per QALY gained threshold. Vertical lines separating low

and high bounds indicate the base case annual maintenance prices at which dupilumab therapy would be considered cost-effective at the given threshold. AD atopic dermatitis, SC supportive care

Figura 2: Diagramas tomado del análisis de sensibilidad²¹

Analysis	Dupilumab value-based annual maintenance price			
	\$100,000 threshold	Change from base case	\$150,000 threshold	Change from base case
Response = EASI 50	\$27,752	−\$1017	\$38,698	−\$1243
Time horizon				
1 year	\$19,483	−\$9286	\$27,318	−\$12,623
5 years	\$26,859	−\$1910	\$37,345	−\$2596
10 years	\$28,037	−\$732	\$38,946	−\$995
Dupilumab discontinuation probability				
0.0%	\$29,518	\$749	\$40,960	\$1019
3.0%	\$29,182	\$413	\$40,502	\$561
9.0%	\$28,417	−\$352	\$39,463	−\$478
12.0%	\$28,023	−\$746	\$38,927	−\$1014

Tabla 24: Resultados del análisis de sensibilidad²¹

En el caso base, el precio anual de mantenimiento de la terapia con dupilumab para que sea considerada como coste efectiva, debería ser de 28.770 \$, teniendo en cuenta un umbral de 100.000 \$ por AVAC, y de 39.940 \$ con 150.000 \$ por AVAC. El precio anual de mantenimiento

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPIUMAB Dermatitis atópica moderada-severa
--	--

con la terapia bisemanal oscilaría entre 29.000 \$ y 40.000 \$. Se estima que con dupilumab se ganen 1.12 AVACs respecto a la terapia de soporte.

El análisis de sensibilidad muestra que el modelo era robusto frente a los cambios en los parámetros; El coste-eficacia anual de Dupilumab varió entre 26.468-34.928 \$/año, para el escenario de 100.000 \$/ AVAC, y entre 36.490-48.492 \$/año para 150.000 \$/AVAC.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Para la evaluación en España, hemos de tener en cuenta umbrales de coste/utilidad más reducidos, de 21.000 €/AVAC. Según esto, siguiendo los datos del estudio referido, obtendríamos un precio de referencia para alcanzar coste/efectividad claramente inferior a 10.000 € anuales. El precio para alcanzar coste/efectividad depende en gran medida de la duración estimada del tratamiento, lo cual presenta incertidumbre²².

Aunque la comparación se debería hacer frente a una alternativa, como ciclosporina, la falta de estudios con las alternativas que sean comparables respecto a dupilumab no lo hace posible. Por ello se compara frente a no tratamiento, ya que en los estudios pivotaes dupilumab se enfrenta a placebo. Se toman los datos de NNT correspondientes a la pauta bisemanal de dupilumab, que es la aprobada en ficha técnica.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
CHRONOS	Principal	IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,80 (2,76-6,12)	33.636 €	127.816 € (92.835-205.852)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,19 (1,80-2,80)	33.636 €	73.662 € (60.544-94.180)
SOLO-1	Principal	IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,61 (2,84-4,95)	33.636 €	121.425 € (95.526-166.498)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,73 (2,24-3,50)	33.636 €	91.826 € (75.344-117.726)
SOLO-2	Principal	IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,63 (2,88-4,89)	33.636 €	122.098 € (96.871-164.480)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,91 (2,38-3,76)	33.636 €	97.880 € (80.053-126.471)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Según los ensayos pivotaes CHRONOS, SOLO-1 y SOLO-2 y los costes del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance el objetivo de mejoría en la enfermedad determinado por las variables principales de los estudios pivotaes, el coste adicional estimado oscila entre 73.662 € y 127.816 €, sin tener en cuenta los intervalos de confianza del 95%. En el peor de los casos, se necesitarán 127.816 € (92.835 €-205.852 €) para que un paciente tratado con dupilumab respecto de uno que no reciba tratamiento sistémico alcance el objetivo de IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción a las 16 semanas.

En este punto hay que recordar que los pacientes recibían además CST y otro tipo de terapia coadyuvante como emolientes o lociones hidratantes.

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPIUMAB Dermatitis atópica moderada-severa
--	--

Se realiza un análisis de sensibilidad suponiendo una reducción del 20% del precio encontrado para la utilización de dupilumab en EEUU.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad con reducción del precio del 20%						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
CHRONOS	Principal	IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,80 (2,76-6,12)	26.909 €	102.253 € (74.268-164.681)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,19 (1,80-2,80)	26.909 €	58.930 € (48.435-75.344)
SOLO-1	Principal	IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,61 (2,84-4,95)	26.909 €	97.140 € (76.421-133.198)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,73 (2,24-3,50)	26.909 €	73.460 € (60.275-94.180)
SOLO-2	Principal	IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción (semana 16)	Terapia de soporte	3,63 (2,88-4,89)	26.909 €	97.678 € (77.496-131.584)
	Principal	EASI 75 (semana 16)	Terapia de soporte	2,91 (2,38-3,76)	26.909 €	78.304 € (64.042-101.177)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Así, el coste adicional estimado oscila entre 58.930 € y 102.253 € por paciente tratado, sin tener en cuenta los intervalos de confianza del 95%. En el peor de los casos, se necesitarán 102.253 € (74.268 €-164.681 €) para que un paciente tratado con dupilumab respecto de uno que no reciba tratamiento sistémico alcance el objetivo de IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción a las 16 semanas.

Hay que recordar que, según el diseño del estudio, tras la semana 2 los pacientes con una DA severa que no remitiera podían ser rescatados con tratamiento sistémico o fototerapia. En ese caso el estudio para ese paciente se debía detener, pero podía continuar tras un periodo de lavado de 5 vidas medias (1 mes si fototerapia). El 8% y el 3% de los pacientes de los grupos de tratamiento bisemanal y semanal, respectivamente, tuvieron que ser rescatados con terapia sistémica, frente a un 13% en el grupo placebo. Los pacientes que recibían tratamiento de rescate se consideraban no respondedores de cara al análisis estadístico.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En el área de un hospital que atiende a 300.000 habitantes se ha estimado en 495 envases el consumo trimestral de inhibidores de calcineurina tópicos, cuya única indicación es la dermatitis atópica. El tratamiento es a menudo intermitente en ciclos de 3 semanas. En una muestra de 20 pacientes se encontró una media de consumo de 1,05 envases/paciente. Por tanto, estimamos que están en tratamiento 471 pacientes.

En una revisión sistemática, encontramos que el 89% de los pacientes responden de forma moderada a inhibidores de calcineurina tópicos (un solo ensayo - Luger et al., 2004; datos solamente disponibles para pimecrolimus)²³. Si consideramos el 11% de no respondedores como posibles candidatos a tratamiento, obtenemos una población diana de 47 pacientes en el área hospitalaria, unos 16/100.000 habitantes. Esto supone 1344 para Andalucía y 7449 en España².

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en un hospital que atiende a 300.000 habitantes, coste estimado anual y unidades de eficacia anual					
Estudio-variable	Número estimado de	Coste incremental por	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

	pacientes	paciente			
CHRONOS/IGA	47	26.909 €	3,80	1.264.723€	12
CHRONOS/EASI-75			2,19		21
SOLO-1/IGA			3,61		13
SOLO-1/EASI-75			2,73		17
SOLO-2/IGA			3,63		13
SOLO-2/EASI-75			2,91		16

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anual (1344 pacientes)

Estudio-variable	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
CHRONOS/IGA	26.909 €	3,80	36.165.696 €	354
CHRONOS/EASI-75		2,19		614
SOLO-1/IGA		3,61		372
SOLO-1/EASI-75		2,73		492
SOLO-2/IGA		3,63		370
SOLO-2/EASI-75		2,91		462

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en España, coste estimado anual y unidades de eficacia anual (7449 pacientes)

Estudio-variable	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
CHRONOS/IGA	26.909 €	3,80	200.445.141 €	1.960
CHRONOS/EASI-75		2,19		3.401
SOLO-1/IGA		3,61		2.063
SOLO-1/EASI-75		2,73		2.729
SOLO-2/IGA		3,63		2.052
SOLO-2/EASI-75		2,91		2.560

En resumen, durante un año serán tratados un número estimado de 7.449 pacientes en España con el nuevo fármaco. El coste anual adicional se estima en unos 200 millones de euros.

El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (definido como reducción IGA 0/1 o reducción del mismo en al menos 2 puntos o EASI-75) durante el periodo de un año será de unos 2.000-3.500.

Hay que tener en cuenta que para calcular el CEI se están utilizando las covariables primarias, que miden respuestas a las 16 semanas, aunque luego el impacto económico y las unidades de eficacia se expresen en el periodo de un año.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Se trata de un medicamento de administración subcutánea en pauta bisemanal.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La vía de administración puede tener menos aceptabilidad por parte del paciente, al tratarse de una vía parenteral.

Por otro lado, la pauta bisemanal puede favorecer la adherencia, sobre todo si la comparamos con su principal alternativa ciclosporina (ciclosporina se administra vía oral dos veces al día, debiendo darse la administración a la misma hora).

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

EFICACIA

- Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada.

En el ensayo CHRONOS se evaluó dupilumab + CST frente a placebo + CST. En SOLO-1 y SOLO-2 se evaluó dupilumab frente a placebo. En los tres ensayos pivotaes las covariables principales se midieron a las 16 semanas. Estas fueron alcanzar IGA 0/1 y reducción de al menos 2 puntos en el mismo y lograr un EASI-75.

Se describe a continuación el resultado de las mismas con la pauta bisemanal, que es la aprobada en ficha técnica.

- CHRONOS:

- IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 41 (39%) vs 39 (12%) en placebo.
- EASI-75: 73 (69%) vs 73 (23%) en placebo.

- SOLO-1:

- IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 85 (38%) vs 23 (10%) en placebo.
- EASI-75: 115 (51%) vs 33 (15%) en placebo.

- SOLO-2:

- IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 84 (36%) vs 20 (8%) en placebo.
- EASI-75: 103 (44%) vs 28 (12%).

- Otras variables.

En el caso del estudio CHRONOS también se midió la proporción de pacientes que lograba los mismos objetivos que se describen en las covariables primarias, pero en este caso en la semana 52:

- IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción: 32 (36%) vs 33 (13%) en placebo.
- EASI-75: 58 (65%) vs 57 (22%) en placebo.

El resto de variables secundarias de relevancia se describen en el apartado de eficacia.

- Relevancia clínica.

El tamaño muestral se estimó para lograr detectar diferencias del 29% en la variable principal IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción a las 16 semanas y una diferencia de 43% en la variable principal EASI-75 (potencia estadística del 99%). Estas asunciones se basaron en los resultados del estudio fase IIa (R668-AD-1117²²).

Los resultados finales en las diferencias de medias en las covariables primarias IGA y EASI fueron favorables a dupilumab con las dos pautas, semanal y bisemanal y estadísticamente significativos en todos los estudios. Sin embargo, en todos los casos el RAR obtenido para la

variable IGA se sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta.

- Subpoblaciones

No se han encontrado subpoblaciones donde el fármaco pueda ser más o menos eficaz.

- Limitaciones

La amplia mayoría de los pacientes que padecen DA moderada-severa son niños y en los estudios con dupilumab se incluyen pacientes mayores de 18 años. Actualmente, se encuentran en curso ensayos en este grupo de población.

SEGURIDAD

En general, dupilumab parece tener un perfil de seguridad aceptable.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son las infecciones e infestaciones (nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis), enfermedades oculares (conjuntivitis), enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, reacciones en el sitio de la inyección, enfermedades respiratorias torácicas y del mediastino, patologías del sistema nervioso (dolor de cabeza) e infecciones de la piel no herpéticas y herpéticas (herpes oral).

Hay que prestar especial atención a las reacciones adversas a nivel ocular, en particular a la conjuntivitis. La conjuntivitis bacteriana fue codificada dentro del grupo de infecciones e infestaciones, en ocasiones sin acompañarse de confirmación microbiológica, lo cual podría hacer sospechar que se dieran un mayor número de conjuntivitis alérgicas de las especificadas. Otras fueron blefaritis, sequedad de ojos o queratitis, si bien en su mayoría fueron de intensidad leve/moderada.

En lo que respecta a las infecciones virales, se detectó una mayor incidencia de infección por herpesvirus en el grupo de tratamiento. No está claro si se debe continuar o interrumpir dupilumab en estos casos, ya que en los estudios muy pocos pacientes se encontraron en esta situación. Sin embargo, esto puede ser tenido en cuenta a la hora del manejo de pacientes de DA que desarrollen la infección.

- Subpoblaciones

-Infección por helmintos: Los pacientes con infección helmíntica preexistente deberán ser tratados de la misma previo inicio de dupilumab. Si la infección se produce durante el tratamiento con dupilumab y el paciente no responde al tratamiento se deberá discontinuar la administración hasta que la infección se resuelva.

-Los pacientes tratados que desarrollen conjuntivitis, no resolviéndose la misma con tratamiento estándar, deberán realizarse un examen oftalmológico.

-Asma: Los pacientes con asma no deben suspender sus tratamientos frente a esta enfermedad sin consultar con el médico. Los pacientes con asma deberán ser monitorizados cuidadosamente tras suspender dupilumab.

-Embarazo: Dupilumab sólo debe ser usado en situación de embarazo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.

-Lactancia: En caso de lactancia se deberá valorar el beneficio-riesgo.

COSTE

El coste adicional estimado (teniendo en cuenta una reducción del 20% respecto del precio encontrado para EEUU) es de 26.909 € por paciente tratado. En el peor de los casos, se necesitarán 102.253 € (74.268 €-164.681 €) para que un paciente tratado con dupilumab respecto de uno que no reciba tratamiento sistémico alcance el objetivo de IGA 0/1 y ≥ 2 puntos de reducción a las 16 semanas.

Se estima que durante un año serán tratados un mínimo de 7.449 pacientes con el nuevo fármaco **en España**. El coste anual adicional en el estado se estima en 200.445.141 € millones de euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (definido como reducción IGA 0/1 o reducción del mismo en al menos 2 puntos o EASI-75) durante el periodo de un año será de unos 2000-3500.

9.2 Decisión

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT: resolución de no financiación en España.

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

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No procede

9.4 Plan de seguimiento

No procede

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence F et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Journal of American Academy of Dermatology. Vol 70, n2. 2014.
2. INE.es[internet]. Web del Instituto Nacional de Estadística. [Citado 15/11/2017] Disponible en <http://www.ine.es/>
3. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):429-438.
4. Dirección General del Servicio Andaluz de Salud. Resolución SA 0523/13 de 27 de noviembre de 2013, autorización de visado de recetas de Micoferolato mofetilo para su utilización, con carácter excepcional, en una indicación no autorizada en ficha técnica.
5. Dirección General del Servicio Andaluz de Salud. Resolución SA 029/14 de 6 de marzo de 2014, autorización visado de receta de tacrolimus para su utilización, con carácter excepcional, en una indicación no autorizada en ficha técnica.

<i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i>	DUPILUMAB <i>Dermatitis atópica moderada-severa</i>
---	--

6. Ema.europa.eu [internet]. Londres. [Citado 15/11/2017]. Informe EPAR de la EMA. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/>
7. aemps.gob.es [internet]. Ficha técnica de Dupilumab. [Citado 15/11/2017] Disponible en www.aemps.gob.es
8. Blauvelt et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
7. Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
9. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality of Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2017) 7:243–248.
10. FDA.gov [internet]. Silver Spring. [citado 15/11/2017]. Informe CDER de la FDA. Disponible en <https://www.fda.gov>
11. Yue Han et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JACI*, 2017, vol 140, issue 3, p.888-891.
12. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults *Oncotarget*. 2017 Nov 18;8(65):108480-108491.
13. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. *Br J Dermatol*. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. . 2014;170(3):501.
14. Granlund H, Erkkö P, Remitz A et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:22–7.
15. Lindsay C Strowd, Steven R Feldman. Dupilumab for atopic dermatitis, *The Lancet*, 2017. Vol 389.
16. Boguniewicz M et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A multidisciplinary Consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. November/December 2017.
17. Beck LA et al. Treatment interruption did not impact efficacy or long-term safety of dupilumab: A phase 3 open-label trial. University of Rochester Medical Center, Rochester. *Clinical Research: Pathophysiology and Therapeutics*. 2017.
18. Maurizio Mennini, MD et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *n engl j med*. 2017. 376;11.
19. Logan S, D'Souza, MD and Michael J. Payette. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 72(4):589-98.
20. aemps.gob.es [internet]. Ficha técnica de Ciclosporina. [Citado 15/11/2017] Disponible en www.aemps.gob.es
21. Kuznik A et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017.

<i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i>	DUPIILUMAB
	<i>Dermatitis atópica moderada-severa</i>

22. SEFH.ES [internet]. [Citado 15/11/2017]. Disponible en:
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf pág 118

23. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurininhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2009 54(2):76-87.

24. Clinicaltrials.gov [internet]. [Citado 15/11/2017]. Disponible en
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01548404>

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Andrés Sánchez Ruiz¹, M^a Dolores Cantudo Cuenca², Emilio J. Alegre del Rey³.
- **Institución en la que trabaja:** Servicio Andaluz de Salud¹, Hospital San Juan de Dios (Sevilla)², Hospital Universitario Puerto Real³.
- **Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

- Autor: Andrés Sánchez Ruiz, Emilio J. Alegre del Rey.
- Tutora: M^a Dolores Cantudo Cuenca.

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): ☐ SI ☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): ☐ SI ☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA: 02/05/2018

FIRMA: Andrés Sánchez, M^a Dolores Cantudo, Emilio J. Alegre

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

ANEXOS

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo. ESTUDIO CHRONOS			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Patients were randomly assigned (...) using a central randomisation scheme provided by an interactive voice/web response system, stratified by baseline disease severity (...) and geographical region.	Sistema automático que impide el sesgo de selección	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Placebo was provided in identical syringes.	Apariencia externa de placebo y tratamiento idénticas	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Placebo was provided in identical syringes.	Los pacientes y el personal no pueden diferenciar los lotes de placebo de los de tratamiento	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Blinded study drug kits with a medication numbering system were used. The study was unblinded after database lock,	Doble ciego	Bajo riesgo
Cegamiento de los del resultado	The study remained blinded to all individuals (including patients, investigators, and study personnel) until the time of prespecified unblinding. Blinded study drug kits with a medication numbering system were used.	Doble ciego	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Efficacy analyses for week 52 and timecourse over each study visit were done in the subset of full analysis set patients (FAS-52) who were randomised by April 27, 2015, and would have completed the week 52 visit by April 27, 2016		Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	-	Se evaluaron y publicaron los resultados de las variables preespecificadas en el diseño del estudio	Bajo riesgo
Otros sesgos			

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo ESTUDIOS SOLO-1 y SOLO-2			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Randomization was conducted by means of a central interactive voiceresponse system and was stratified according to disease severity disease severity (IGA score, 3 vs. 4) and region.and geographical región.	Sistema automático que impide el sesgo de selección	Bajo riesgo

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH) Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)	DUPILUMAB
	Dermatitis atópica moderada-severa

Ocultación de la asignación	Blinded, coded kits containing dupilumab or placebo were used to mask the assigned treatment.	Apariencia externa de placebo y tratamiento idénticas	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Blinded, coded kits containing dupilumab or placebo were used to mask the assigned treatment. Patients who were assigned to receive dupilumab every other week were given matching placebo on the off weeks in order to preserve the blinding	Los pacientes y el personal no pueden diferenciar los lotes de placebo de los de tratamiento	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Blinded study drug kits with a medication numbering system were used. The study was unblinded after database lock.	Doble ciego	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Data were not analyzed until after the statistical analysis plans were finalized on January 26, 2016.	No se analizaron los datos hasta finalizar el análisis estadístico	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	-	No se especifica si los pacientes que habían sido rescatados a partir de la semana 2 por DA severa en los cuales dupilumab no había sido efectivo pero después se reiniciaba, mostraban respuesta.	Alto riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	-	Se evaluaron y publicaron los resultados de las variables preespecificadas en el diseño del estudio	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	-	-	-

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS ENSAYOS

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se podría haber comparado frente a ciclosporina, que era el único tratamiento sistémico para DA con indicación
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Dudoso	En todos los casos el RAR obtenido para la variable IGA se sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	En la práctica clínica diaria no siempre se usan escalas de valoración como las utilizadas en los estudios.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Dudoso	Algunos criterios de elegibilidad pueden resultar un tanto restrictivos. En cuanto a las terapias recibidas previamente los grupos control y tratamiento están equilibrados.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Para ello sería necesario evaluar a los pacientes en la práctica clínica real con las mismas escalas de valoración utilizadas en los ensayos.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	-	No se han detallado los fármacos en concreto recibidos previamente (ej ciclosporina). No se ha especificado el tiempo total que los pacientes habían sido tratados con dupilumab.

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: M^a Dolores Cantudo Cuenca

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Clara Engroba. Market Access Manager. Sanofi	<u>Alegacion nº 1</u> C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. Todos los ensayos clínicos de dupilumab utilizan dos covariables primarias para medir la eficacia; IGA y EASI solicitadas por la FDA y la EMA respectivamente. Por tanto, consideramos que lo más apropiado para medir la eficacia del fármaco sería medir el RAR sobre la escala utilizada en Europa y requerida por la EMA, la escala EASI. En este caso, los resultados de RAR son 46%,37%,34% en la pauta bisemanal de los estudios CHRONOS, SOLO1 y SOLO2 respectivamente, situándose muy por encima del umbral de valor mínimo de relevancia clínica del 29%. <u>Propuesta alternativa:</u> "en todos los casos el RAR obtenido para la variable EASI se sitúa por encima del valor mínimo de relevancia clínica del 29% ... Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, y su relevancia clínica es alta"	No aceptada. -El informe incluye las dos variables. En el caso de EASI, el valor mínimo de relevancia clínica es 43%, (29% es para la variable IGA) quedando justificado en el informe con el siguiente párrafo: <i>"El tamaño muestral se estimó para lograr detectar una diferencia de 43% en la variable principal EASI (potencia estadística del 99"). Estas asunciones se basaron en los resultados del estudio fase IIa."</i> -El texto completo recogido en el informe es correcto, por tanto se mantiene: <i>"en todos los casos el RAR obtenido para la variable IGA se sitúa por debajo del valor mínimo de relevancia clínica del 29% (excepto para la pauta bisemanal en el estudio SOLO-2, donde RAR=29%). Este valor sí queda incluido en los IC95%. De igual forma ocurre para la variable principal EASI a las 16 semanas, donde tan solo en la pauta bisemanal en el estudio CHRONOS (RAR=46%(36-56)) el RAR está por encima del valor mínimo de relevancia clínica considerado para el cálculo muestral. Por ello se puede concluir que existe un beneficio en eficacia frente a placebo, pero su relevancia clínica es modesta."</i>
	<u>Alegacion nº 2</u> Motivo de la alegación: "Los resultados de los estudios indican que puede ser una buena alternativa a largo plazo, aunque los resultados a las 16 semanas muestran una mejoría casi completa de la enfermedad en un número relativamente pequeño de pacientes" (Pag. 6) En la actualidad, el criterio de evaluación de respuesta que se considera clínicamente relevante es una mejoría de 50% en la escala de gravedad EASI. En el caso de Dupilumab, la mejoría EASI 50 alcanzada fue de: 68,8% en SOLO 1, 65,2% en SOLO2 y 79% en CHRONOS. Por otra parte, la dermatitis atópica es una patología que compromete la calidad de vida del paciente de forma muy significativa. En consecuencia el hecho de que una única escala no incluya el efecto del fármaco en otras variables como prurito o calidad de vida, puede hacerla insuficiente para valorar el efecto del tratamiento, como destacan documentos como el Consenso Mundial de dermatitis atópica, donde se recoge lo siguiente "Clinicians should actively assess the impact of disease on QOL during clinic visits (ie, sleep, pruritus, and impact on activities of daily living, and work)". <u>Propuesta alternativa:</u> "Dupilumab: Los resultados de los estudios indican que puede ser una buena alternativa a largo plazo gracias a su buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Dupilumab ha demostrado, de forma rápida y sostenida, una reducción de la extensión y gravedad de las lesiones cutáneas de la DA, una mejora significativa del prurito y la calidad de vida, así como reducción de la ansiedad y la depresión en los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave no controlados con terapias tópicas" [EPAR 2017]	No aceptada. El punto por el que se formula la alegación está incluido en el informe del mismo modo que en la fuente consultada por tanto no se modifica en el informe: "Los resultados de los estudios indican que puede ser una buena alternativa a largo plazo, aunque los resultados a las 16 semanas muestran una mejoría casi completa de la enfermedad en un número relativamente pequeño de pacientes" La información contenida en la propuesta se cita en diferentes puntos del informe.
	<u>Alegacion nº 3</u>	Aceptada.

	<u>5.2.a Resultados de los ensayos clínicos</u> Es correcto que en todos los ensayos de dupilumab se podía utilizar tratamiento de rescate pero es relevante comentar que en la publicación también se incluye que "los pacientes fueron categorizados como no respondedores después de iniciar tratamiento de rescate" Propuesta alternativa: "Los pacientes podían recibir si era necesario corticoides tópicos de potencia alta, pudiendo continuar en el estudio. Si este rescate consistía en tratamiento sistémico o fototerapia, el estudio para ese paciente se debía detener, pero podía continuar tras un periodo de lavado de 5 vidas medias (1 mes si fototerapia). Los pacientes que recibían tratamiento de rescate se consideraban no respondedores de cara al análisis estadístico"	Se incluye en la página 11 y 39 "los pacientes que recibían tratamiento de rescate se consideraban no respondedores de cara al análisis estadístico"
	<u>Alegación nº 4</u> La publicación a la que se hace referencia en varias ocasiones durante el informe y posiciona dupilumab detrás de ciclosporina, azatioprina y metotrexato (Roekkevisch 2014) recoge una revisión de literatura hasta Junio 2012, fecha en la que dupilumab no disponía de resultados clínicos de fase III y no se podía realizar una recomendación sobre el fármaco en esta publicación. Actualmente, el nivel de evidencia que se dispone de Dupilumab ha permitido que, junto a Ciclosporina, sean los únicos medicamentos con indicación para el tratamiento de la dermatitis atópica en Europa. Propuesta alternativa: "En el último consenso mundial de manejo de DA moderada-grave (2017), se concluye que dada la fuerte evidencia en eficacia y seguridad de dupilumab en adultos con DA de moderada a grave y los importantes problemas de seguridad asociados con las terapias sistémicas convencionales, se recomienda dupilumab como tratamiento sistémico de primera línea en pacientes adultos con DA de moderada a grave que no estén adecuadamente controlados con terapias tópicas	Aceptada parcialmente. - Eliminamos Dupilumab en "Esta revisión concluye que se deben reservar los agentes biológicos (dupilumab) para pacientes que no respondan a las terapias sistémicas anteriormente mencionadas." El metaanálisis Roekkevisch 2014 se mantiene en el informe. - Incluimos la propuesta en el apartado <u>5.4.3 Opiniones de expertos :</u> <i>"En la publicación de Boguniewicz M. y colaboradores concluyen que dada la falta de opciones seguras en tratamiento sistémico de DA moderada-severa, se recomienda dupilumab como una opción en primera línea en el tratamiento sistémico DA moderada-severa en pacientes adultos cuando la enfermedad no esté controlada con terapia tópica.</i> <i>El fármaco mejoró los síntomas de DA con un perfil de seguridad aceptable aunque la seguridad a largo plazo es desconocida. Resaltan que a medida que se investigan otros agentes específicos, se deberá evaluar su seguridad y eficacia para comprender el papel que podrían desempeñar en el paradigma de tratamiento de DA."</i>

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.