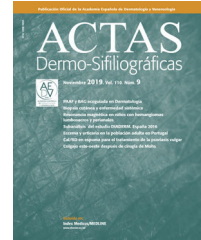




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Eficacia a medio plazo de dupilumab en niños de ≥ 36 meses a < 12 años con dermatitis atópica: serie de casos

Mid-Term Efficacy of Dupilumab in Children Aged ≥ 36 Months to < 12 Years With Atopic Dermatitis: A Case Series

Sr. Director,

La dermatitis atópica (DA) tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes, que incluye prurito, alteraciones del sueño y estrés potencial entre los familiares^{1,2}. Actualmente, más del 20% de los niños de los países del primer mundo tienen DA, y en muchos casos la enfermedad comienza dentro de los dos primeros años de vida². Los casos graves de DA en niños representan $<10\%$ ³. El conocimiento creciente de la patogenia de la DA se traduce en nuevos objetivos y vías terapéuticos⁴. Las nuevas terapias dirigidas, tales como los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) y los bloqueantes de interleucina 4/13 (IL-4/13) o IL-13 han sido aprobadas recientemente para tratar la DA en la población adulta⁵. Sin embargo, los fármacos con un ratio beneficio-riesgo favorable siguen siendo limitados en los niños³. El tratamiento a largo plazo con corticosteroides sistémicos se desaconseja firmemente en los niños. Los inmunosupresores sistémicos se utilizan fuera de indicación en los pacientes pediátricos cuya DA está controlada de manera inadecuada por los tratamientos tópicos sin fuerte evidencia que respalde su uso en niños^{3,6}. Dupilumab - un anticuerpo monoclonal que inhibe la vía de señalización de interleucina IL-4/IL-13 - ha sido aprobado tanto por la FDA (Food and Drug Administration) como por la EMA (European Medicines Agency) para los niños ≥ 6 a <12 años con DA de moderada a grave que requieren tratamientos sistémicos^{3,6}. Además de este grupo (6 a 12 años), dupilumab para el tratamiento de DA severa incontrolada ha sido aprobado recientemente para su uso en niños de 6 meses a 5 años⁷



por parte de la FDA, pero no aún por la EMA, lo cual significa que escasean las series sobre experiencia en el mundo real en los niños ≥ 6 meses a <12 años^{8–10}.

Se realizó un estudio unicéntrico de una serie de casos de niños ≥ 6 meses a <12 años con DA de moderada a grave, que fueron tratados mensualmente con 200 mg o 300 mg de dupilumab de junio a diciembre de 2022 en la unidad de dermatología de un centro de atención terciaria de España. Las variables del estudio medidas incluyeron los datos demográficos de los pacientes, las comorbilidades atópicas clásicas (asma, rinitis, conjuntivitis, alergia alimentaria o ambiental, y esofagitis eosinofílica) y dosis de dupilumab (Tabla 1). La gravedad de la enfermedad se midió utilizando las escalas EASI (Eczema Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area), IGA (Investigator Global Assessment) validada para DA, siendo evaluada la mejora de la calidad del sueño por los padres en la visita basal y en las semanas 4, 16 y 24. El criterio de valoración primario fue evaluar la eficacia de dupilumab mediante el logro de un valor global de EASI < 3 e IGA 0 o 1 a las 4, 16 y 24 semanas de seguimiento. El criterio de valoración secundario fue evaluar la seguridad de dupilumab durante el seguimiento. Las variables cuantitativas fueron expresadas como mediana (\pm desviación estándar y/o rangos), y las cualitativas como frecuencias.

Se incluyó un total de 7 pacientes (4 niñas, 57,1%). La edad media fue de 6,8 (3–10) años, siendo tres pacientes menores de 6 años. Ninguno de ellos era caucásico. El nivel de IgE medio al diagnosticarse la DA fue de $5.313 \pm 4.712,9$ kU/l. Cuatro pacientes (57,1%) tenían DA de flexión y generalizada clásica, tres pacientes (42,8%) tenían DA tipo prurigo, y tenían niños (57,1%) tenían compromiso facial en la visita basal. Todos los participantes con DA tipo prurigo eran asiáticos. Los datos demográficos de los pacientes, las comorbilidades coexistentes relacionadas con DA, la dosis de dupilumab, y los inmunosupresores previos y transicionales se muestran en la Tabla 1. Cinco participantes (71,4%) habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos fuera de indicación, y dos (29,6%) habían recibido dupilumab como primera terapia sistémica. Los valores basales medios de EASI y BSA fueron de $23,7 \pm 3,3$ y $44,2 \pm 10,9\%$ respectivamente. Todos los pacientes tenían un valor IGA > 3 , así como alteraciones del sueño. Los datos sobre eficacia evaluados utilizando los valores medios globales de EASI, BSA, IGA y de mejora de la calidad del sueño reportados por los padres en las semanas 4, 12, 16 y 24 se muestran en la Tabla 2. No se reportaron diversos aconteci-

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.042>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.03.027>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Datos demográficos, comorbilidades, tratamientos sistémicos previos, dosis de dupilumab y dispositivos de administración de los pacientes

	Edad (años)	Sexo	Raza o etnicidad	Peso (kg)	Comorbilidades atópicas	Otras comorbilidades	Historia familiar de DA	Fenotipo de DA	Compromiso facial	Nivel de IgE basal (kU/l)	Previous systemic treatments	Dupilumab dose (mg/days) after induction	Administration device	Basal EASI	Concomitant systemic immunosuppressor
1	10	Varón	Sudamericano	55	Rinitis, alergia alimentaria	Alergia a la proteína de la leche de vaca	Sí	Generalizada y de flexión	Sí	3.417	None	300/28	Prefilled syringe	22	None
2	3	Varón	Asiático	19	Ninguna	Ninguna	No	Generalizada y de flexión	Sí	13.940	Azathioprine	300/28	Prefilled syringe	24	Decreasing Azathioprine 4 weeks
3	3	Mujer	Sudamericana	15	Ninguna	Ninguna	Sí	Generalizada y de flexión	Sí	7.200	Cyclosporine, azathioprine	200/28	Autoinjector	23	Decreasing cyclosporine 6 weeks
4	8	Mujer	Sudamericana	30	Rinitis	Ninguna	Sí	Generalizada y de flexión	Sí	No disponible	Cyclosporine	300/28	Prefilled syringe	24	Decreasing cyclosporine 6 weeks
5	9	Varón	Asiático	24	Ninguna	Ninguna	No	Tipo prurigo y de flexión	No	2.200	None	300/28	Prefilled syringe	27	None
6	5	Mujer	Asiática	15	Rinitis, alergia alimentaria	Ninguna	No	Tipo prurigo y de flexión	No	1.038	Cyclosporine, methotrexate	300/28	Prefilled syringe	28	None
7	10	Mujer	Asiática	34	Rinitis, alergia alimentaria	Ninguna	No	Tipo prurigo y de flexión	No	4.084	Azathioprine	300/28	Autoinjector	18	None

Tabla 2 Eficacia de Dupilumab valorada mediante los valores medios de EASI, BSA, IGA y mejora de la calidad del sueño en las semanas 4, 16 y 24

	Basal	Sem. 4	Sem. 16	Sem. 24
EASI	23,7 ± 3,3	7,2 ± 2,9	1 ± 0	0,9 ± 0,7
BSA (%)	44,3 ± 10,9	10,4 ± 5,2	1.3 ± 0.5	1,4 ± 1,1
IGA (medio)	4 (3–4)	3 (3–4)	1 (0–1)	1 (0–1)
Mejora de las alteraciones del sueño (% de pacientes)		Sí (85,7%)	Sí (100%)	Sí (100%)

mientos adversos inducidos por dupilumab, efectos adversos oculares ni exacerbación de la dermatitis facial. Sólo 2/7 pacientes (29,6%) experimentaron dolor relacionado con el dispositivo autoinyector de dupilumab, que fue cambiado por una jeringa prellenada.

La seguridad y eficacia clínicas de dupilumab en nuestra cohorte es similar a la observada en los ensayos clínicos^{3,6,7} y las series del mundo real publicados^{8–12}. La mayoría de nuestros pacientes logró un valor EASI < 3 o IGA 0–1 global de manera temprana, mejorando significativamente su calidad del sueño, independientemente de su peso, fenotipo clínico, dispositivo de administración, edad y etnicidad. No se evaluó la escala DLQI (Dermatology Life Quality Index) debido a las limitaciones relacionadas con la edad. También quisiéramos mencionar la efectividad y seguridad prometedoras de dupilumab en los niños de 6 meses a 5 años de edad con DA tipo prurigo. Sobre la base de nuestros resultados, la jeringa prellenada se tolera mejor que el dispositivo autoinyector, y es preferida por los niños. Este estudio tiene ciertas limitaciones tales como el pequeño tamaño de la muestra, el corto seguimiento, la falta de un grupo control, y su naturaleza retrospectiva. En conclusión, quisiéramos destacar la eficacia de dupilumab en los niños ≥ 6 meses a < 12 años con DA de moderada a grave, tanto en pacientes nuevos como en pacientes refractarios a las terapias sistémicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Referencias

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109–22.
- Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander C, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171:655–62.
- Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184:857–70.

- Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:205–21.
- Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:324–38.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6–11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1282–93.
- Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:908–19.
- Chia SY, Wee LWY, Koh MJA. Dupilumab for children and adolescents with atopic dermatitis: an Asian perspective. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14933.
- gelman S, Kurta AO, Sheikh U, McWilliams A, Armbrrecht E, Jackson Cullison SR, et al. Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: a multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:407–11.
- Treister AD, Lio PA. Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: a case series. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:85–8.
- Lasek A, Bellon N, Mallet S, Puzenat E, Bursztejn AC, Abasq C. Effectiveness and safety of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in children (6–11 years): data from a French multicentre retrospective cohort in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:2423–9.
- Yang N, Ye Y, Shao J, Wu H, Xu Q, Zhu J. Efficacy of dupilumab in children 6 months to 11 years old with atopic dermatitis: a retrospective real-world study in China. *Dermatitis*. 2024;35:539–46.

F.J. Melgosa Ramos*, T. Díaz Corpas,
S. Martín Jiménez y A. Mateu Puchades

Department of Dermatology, University Hospital Doctor Peset of Valencia, Valencia (Valencia), España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javimelgo2017@gmail.com
(F.J. Melgosa Ramos).