

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El dupilumab también es eficaz para la esofagitis eosinofílica en menores de 12 años

Pérez Solís D¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. Asturias. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: David Pérez Solís: david@perezsolis.es

Palabras clave en español: anticuerpos monoclonales humanizados; esofagitis eosinofílica.

Palabras clave en inglés: antibodies monoclonal humanized; eosinophilic esophagitis.

Fecha de recepción: 21 de octubre de 2024 • **Fecha de aceptación:** 4 de noviembre de 2024

Fecha de publicación del artículo: 13 de noviembre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:47.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez Solís D, Pérez-Moneo Agapito B. El dupilumab también es eficaz para la esofagitis eosinofílica en menores de 12 años. Evid Pediatr. 2024;20:47.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:47>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

El dupilumab también es eficaz para la esofagitis eosinofílica en menores de 12 años

Pérez Solís D¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. Asturias. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: David Pérez Solís: david@perezsolis.es

Artículo original: Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2024;390:2239-51.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en niños con esofagitis eosinofílica, dupilumab logró la remisión anatomopatológica en una proporción significativamente mayor que el placebo.

Comentario de los revisores: dupilumab es un tratamiento eficaz en pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica. Por coste y escasa experiencia de uso, debería reservarse inicialmente para pacientes que hayan sido refractarios al resto de tratamientos disponibles.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales humanizados; esofagitis eosinofílica.

Dupilumab is also effective for eosinophilic esophagitis in children under 12 years of age

Authors' conclusions: dupilumab resulted in pathological remission in a significantly higher percentage of children with eosinophilic esophagitis than placebo.

Reviewers' commentary: dupilumab is an effective treatment in paediatric patients with eosinophilic esophagitis. Due to its cost and limited experience of use, it should initially be reserved for patients who have been refractory to the rest of the available treatments.

Key words: antibodies monoclonal humanized; eosinophilic esophagitis.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de dupilumab para la esofagitis eosinofílica (EEO) en niños entre 1 y 11 años.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, fase 3.

Emplazamiento: 26 centros hospitalarios de EE. UU. y uno de Canadá.

Población de estudio: pacientes de 1 a 11 años con diagnóstico de EEO (cifra máxima de eosinófilos intraepiteliales en esófago ≥ 15 por campo de gran aumento [CGA] en, al menos, dos de tres regiones del esófago) sin respuesta anatomopatológica tras al menos 8 semanas de tratamiento con

inhibidores de la bomba de protones (IBP). Entre los numerosos criterios de exclusión se encontraban haber recibido corticoides deglutidos en las 8 semanas previas o cambios recientes en el tratamiento dietético. Se estimó el tamaño muestral necesario según los resultados de un estudio previo con dupilumab¹ en 30 pacientes por grupo. Se reclutaron finalmente 102 pacientes.

Intervención: en un primer momento (fase A) se aleatorizó a razón 2:2:1:1, estratificada en tres grupos según el peso, a recibir dupilumab dosis alta (37 pacientes), dupilumab dosis baja (31 pacientes) o placebo (34 pacientes entre los dos grupos, grupo control [GC]), en inyección subcutánea durante 16 semanas. En función del grupo asignado y del peso, las dosis empleadas se situaron entre 100 y 300 mg a intervalos de 2 a 4 semanas. A continuación (fase B), los pacientes que

recibieron dupilumab siguieron en el mismo grupo de tratamiento, y los que habían recibido placebo iniciaron dupilumab a la dosis correspondiente a su grupo de aleatorización durante otras 36 semanas. Se registraron tres pérdidas de pacientes durante o al acabar la fase A y una pérdida en la fase B.

Medición del resultado: la variable principal de resultado fue el porcentaje de remisión anatomopatológica (recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales ≤ 6 por CGA) a las 16 semanas.

Se incluyeron además ocho variables secundarias (anatomopatológicas, endoscópicas, transcriptómicas y clínicas) a las 16 semanas mediante un plan de análisis jerárquico. Estas variables fueron también analizadas a las 52 semanas.

Resultados principales: se alcanzó la remisión anatomopatológica en el 68% del grupo con dosis alta, el 58% con dosis baja y el 3% en el GC a las 16 semanas. La reducción absoluta del riesgo (RAR) fue del 65% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 48 a 81) para dosis alta y del 55% (IC 95: 37 a 73) para dosis baja, respecto a placebo. La mejoría se mantuvo a las 52 semanas en los grupos tratados desde el inicio. En el GC, los cambios experimentados a las 52 semanas fueron similares a los observados en la semana 16 en pacientes asignados a sus mismos grupos de tratamiento.

Hubo diferencias significativas a favor del grupo de alta dosis de dupilumab frente al GC a las 16 semanas en siete de las ocho variables secundarias, sin que se encontraran estas diferencias entre el grupo de baja dosis y el GC.

Se registraron reacciones adversas, en general leves-moderadas, en el 73-100% de participantes según el grupo. Los eventos adversos graves identificados fueron interpretados como no relacionados con el fármaco a estudio.

Conclusión: dupilumab logró un porcentaje de remisión anatomopatológica significativamente superior al placebo en niños con EEO.

Conflicto de intereses: excepto uno, todos los autores han recibido honorarios o becas, o son empleados de alguna de las dos empresas que financian el estudio y comercializan el dupilumab. Ambas empresas participaron en el diseño del estudio y análisis de los datos.

Fuente de financiación: Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: entre las opciones terapéuticas de la EEO se encuentran los IBP, las dietas de eliminación empíricas y los corticoides deglutidos^{2,3}. Pero una parte de los pacientes son

refractarios a estos tratamientos, que también pueden tener efectos secundarios relevantes o afectar a la calidad de vida.

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13, frenando así la inflamación de tipo 2 presente en enfermedades como la dermatitis atópica o la EEO. Recientemente se ha demostrado su eficacia para la EEO en adultos y adolescentes a partir de los 12 años¹, pero hasta ahora no se habían realizado ensayos clínicos por debajo de esa edad.

Validez o rigor científico: la población de estudio y la intervención realizada están claramente definidas. La aleatorización se gestionó mediante un sistema interactivo web y se aplicó un enmascaramiento triple ciego. La variable de resultado principal (≤ 6 eosinófilos/CGA en biopsia esofágica) es la recomendada para ensayos clínicos, aunque en la práctica clínica se utiliza < 15 eosinófilos/CGA³.

El seguimiento fue casi completo, con dos pérdidas en el grupo placebo durante la fase A y una pérdida en el grupo de dupilumab a dosis alta en la fase B. El análisis se realizó por intención de tratar. No se realizó control de covariables no equilibradas durante la aleatorización, como la proporción de pacientes en tratamiento con IBP al inicio del periodo de intervención.

Aunque para las variables secundarias transcriptómicas y endoscópicas solo se apreciaron diferencias significativas con dosis alta de dupilumab, esto tiene que ver con el plan de análisis jerárquico diseñado, ya que la magnitud de las diferencias fue muy similar en el grupo de dosis baja.

Importancia clínica: la RAR de EEO fue del 65% (IC 95: 48 a 81) para dosis alta y del 55% (IC 95: 37 a 73) para dosis baja, que en ambos casos corresponde con un número de pacientes a tratar (NNT) de 2 (IC 95: 2 a 3)*. Se trata de un efecto relevante, que se sitúa en línea con lo descrito para otros tratamientos disponibles en la actualidad³. También concuerda con los resultados de un ensayo similar realizado en adultos y adolescentes¹. Un 80% de los participantes había sido tratado previamente con corticoides deglutidos (29% con respuesta) y un 88% había realizado alguna dieta de eliminación, lo que indicaría una alta proporción de pacientes refractarios. Los datos disponibles hasta ahora de dupilumab para esta y otras indicaciones no han encontrado problemas de seguridad relevantes, aunque la experiencia de uso es todavía limitada.

Es importante disponer de nuevas alternativas de tratamiento para aquellos pacientes que no han respondido a las opciones

*Calculado por los revisores a partir de los datos del estudio mediante Calcupedev⁴.

actualmente disponibles. Para dupilumab debe definirse mejor cuál es el régimen de dosificación óptimo. También habría que tener en cuenta el coste y la necesidad de administración mediante inyección subcutánea.

Aplicabilidad en la práctica clínica: por coste, escasa experiencia de uso y perfil de pacientes incluidos en el estudio, dupilumab parece una opción adecuada para pacientes pediátricos que sean refractarios al resto de tratamientos disponibles. A medida que se disponga de más estudios, incluyendo comparaciones directas con otros tratamientos y en pacientes recién diagnosticados, es posible que se convierta en una opción más junto a las ya conocidas de las dietas de eliminación, IBP y corticoides deglutidos, todas ellas con sus ventajas e inconvenientes.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:990-1004.
2. Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez Ortega G, Vila Miravet V, García Puig R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr.* 2020;92:376.e1-376.e10.
3. Amil Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez Junquera C, Kalach N, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79:394-437.
4. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 05/11/2024]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##