

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

El dupilumab puede servir como terapia coadyuvante en niños con asma moderada-grave mal controlada

Sánchez Mateo A¹, Albi Rodríguez MS²

¹Pediatra. CS Josep Masdevall. Figueras. Gerona. España.

²Servicio de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Aina Sánchez Mateo, ainasanchez280@gmail.com

Palabras clave en español: anticuerpos monoclonales humanizados; asma; dupilumab; niños.

Palabras clave en inglés: antibodies monoclonal humanized; asthma; dupilumab; child.

Fecha de recepción: 27 de septiembre de 2022 • **Fecha de aceptación:** 5 de octubre de 2022
Fecha de publicación del artículo: 13 de octubre de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:35.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sánchez Mateo A, Albi Rodríguez MS. El dupilumab puede servir como terapia coadyuvante en niños con asma moderada-grave mal controlada. Evid Pediatr. 2022;18:35.

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=2022;18:35>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

El dupilumab puede servir como terapia coadyuvante en niños con asma moderada-grave mal controlada

Sánchez Mateo A¹, Albi Rodríguez MS²

¹Pediatra. CS Josep Masdevall. Figueras. Gerona. España.

²Servicio de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Aina Sánchez Mateo, ainasanchez280@gmail.com

Artículo original: Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Flocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021;385:2230-40.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en niños con asma mal controlada moderada-grave, los que recibieron tratamiento añadido con dupilumab tuvieron menos exacerbaciones asmáticas y mejor función pulmonar y control de su asma que aquellos que recibieron placebo.

Comentarios de los revisores: como tratamiento añadido en niños con asma moderada-grave y perfil inflamatorio tipo 2 eosinofílico, el dupilumab es un fármaco eficaz, con el condicionante del coste y sus condiciones de administración.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales humanizados; asma; dupilumab; niños.

Dupilumab can serve as adjunctive therapy in children with moderate-severe poorly controlled asthma

Authors' conclusions: among children with uncontrolled moderate-to-severe asthma, those who received add-on dupilumab had fewer asthma exacerbations and better lung function and asthma control than those who received placebo.

Reviewers' commentary: in children with moderate-severe asthma and a type 2 eosinophilic inflammatory profile, add-on dupilumab is an effective treatment, subject to cost and administration conditions.

Key words: antibodies monoclonal humanized; asthma; dupilumab; child.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del dupilumab en niños de 6 a 11 años con asma moderada-grave.

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

Emplazamiento: estudio multicéntrico llevado a cabo en 90 centros de 17 países (América norte y sur, Europa y Australia).

Población de estudio: participaron 408 pacientes de 6 a 11 años con diagnóstico médico de asma moderada-grave según criterios de la guía GINA, de al menos 12 meses de evolución, al menos 3 meses de tratamiento con corticoides inhalados (GCI) a dosis medias en combinación con un segundo controlador o GCI a dosis altas, solos o en combinación, estabi-

lidad del tratamiento al menos el mes anterior, datos funcionales de obstrucción y reversibilidad, y necesidad el año anterior de corticoides sistémicos, hospitalización o visita al servicio de urgencias.

Intervención: dupilumab subcutáneo cada 2 semanas, ajustado al peso o un preparado de placebo con el mismo volumen, con aleatorización a razón 2:1, estratificada según dosis basal de GCI, niveles de eosinófilos en sangre (menor o mayor de 300 eosinófilos [Eo] por mm³) y región. Se incluyeron 273 niños en el grupo de intervención (GI) y 135 en el grupo de control (GC).

Medición del resultado: la variable principal fue la tasa anual de reagudizaciones graves. Se analizó mediante un modelo de regresión binomial negativo que incluía el número de exacerbaciones graves hasta la semana 52 o hasta la última fecha de seguimiento, y se ajustó por las siguientes covaria-

bles: grupo de estudio, edad, peso al inicio ($>$ o $<$ 30 kg), región geográfica, nivel de Eo basal ($>$ o $<$ 300), FeNo basal ($>$ o $<$ 20), dosis basal de GCI (mediana o alta) y número de exacerbaciones graves en el año anterior al inicio del estudio. Se expresaron resultados como reducción del riesgo relativo (RRR). Como variables secundarias, se analizó también el porcentaje de cambio del FEV₁ en la semana 12 y la calidad de vida (evaluada mediante el cuestionario ACQ-7-IA) en la semana 24, entre otras.

Resultados principales: con base en los estudios de eficacia previos en otras edades, se definen dos poblaciones para evaluar la variable principal: aquellos con asma fenotipo inflamatorio 2 (Eo \geq 150/ mm³ o FeNo \geq 20 ppb) y pacientes con al menos 300 Eo/mm³. En el total de pacientes aleatorizados del grupo de dupilumab, la RRR fue del 54,2% (IC 95%: 32,9 a 68,7). En la población con asma fenotipo inflamatorio 2, la tasa ajustada de exacerbaciones fue 0,31 (IC 95: 0,22 a 0,42) en el GI y 0,75 (IC 95: 0,54 a 1,03) en el GC. La reducción de riesgo relativo (RRR) en el GI fue de 59,3% (IC 95: 39,5 a 72,6). En la población con 300 Eo/mm³, la tasa ajustada de exacerbaciones asmáticas graves fue 0,24 (IC 95: 0,16 a 0,35) en el GI y 0,67 (IC 95: 0,47 a 0,95) en el GC. La RRR en el GI fue de 64,7% (IC 95%: 43,8 a 77,8). La RRR de exacerbaciones graves en todo el grupo de dupilumab en comparación con el placebo fue de 54,2% entre todos los pacientes aleatorizados (IC 95%: 32,9 a 68,7); 61% (IC 95: 41,7 a 73,9) entre aquellos con al menos 150 Eo/mm³ y 61,6% (IC 95: 35,1 a 77,3) entre aquellos con FeNo de base de 20 ppb.

Conclusión: los niños con asma moderada-grave mal controlada tratados con dupilumab como tratamiento adyuvante tuvieron menos exacerbaciones asmáticas y mejor función pulmonar que los que recibieron placebo.

Conflicto de intereses: datos disponibles en el material suplementario. Varios participantes declaran relaciones con la industria farmacéutica, principalmente con la industria que financia el estudio.

Fuente de financiación: Sanofi y Regeneron pharmaceuticals.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el asma grave pediátrica es más frecuente a partir de la edad escolar, con una prevalencia del 2-5%. Presenta una elevada morbilidad, costes y riesgo futuro de enfermedad. El fenotipo más común es el alérgico, con un perfil inflamatorio T2 alto (Ig E elevada, eosinofilia periférica y elevación de la FeNo). Este perfil se caracteriza por presencia de Interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, lo que conlleva la activación de los Eo, la producción aumentada de IgE y el aumento de niveles de FeNo. El dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano (AMH), se encarga de bloquear la subunidad α de IL-4 e inhibe la señal para IL-4 y IL-13.

Validez o rigor científico: la población de estudio está claramente definida, así como la intervención realizada. Limitaron el reclutamiento de niños con eosinofilia menor de 150 al 20% de la muestra. La variable principal, así como los resultados, están bien descritos. La aleatorización se llevó a término a través de un método virtual, a razón de 2:1, con enmascaramiento triple (participante, investigador, médico de referencia). El seguimiento de los pacientes fue completo, con pérdidas mínimas de un 2% en el grupo placebo y un 5% en el grupo de dupilumab. El análisis se realizó por intención de tratar. Realizan modelo regresión binomial negativo incluyendo como covariable grupo, edad, peso, región, eosinofilia (mayor/menor 300) dosis inicial de GCI y número de exacerbaciones el año anterior. Las empresas farmacéuticas promotoras desarrollaron el protocolo del estudio, además de realizar el análisis de resultados, lo que podría condicionar la aparición de sesgo de industria².

Importancia clínica: en la población con asma fenotipo inflamatorio 2, la tasa ajustada de exacerbaciones fue 0,31 (IC 95: 0,22 a 0,42) en el GI y 0,75 (IC 95: 0,54 a 1,03) en el GC. La reducción relativa del riesgo fue del 59,3% (IC 95: 39,5 a 72,6), con un NNT de 3 (IC 95 2-7)*. Habría que tratar a 3 niños durante 52 semanas para evitar una agudización (ingreso, necesidad de visita a urgencias o un ciclo de corticoides de 3 días). La medida de resultado es importante con un efecto relevante. Además de encontrarse una disminución de las exacerbaciones, se muestra también una mejora en la función pulmonar.

En estudios en población adulta con asma moderada-grave de difícil control^{2,3} también se pudo observar que regímenes de tratamiento cada 2 semanas producían mejoría de la función pulmonar y de la tasa anual de reagudizaciones en población con fenotipo inflamatorio. No se han encontrado efectos secundarios diferentes a los hallados en adultos, siendo considerado un fármaco seguro³⁻⁵.

En pacientes con asma moderada-grave, evitar una agudización supone un impacto importante, al que se añade el potencial efecto en la mejora de la función pulmonar. Habrá que tener en cuenta el coste, la necesidad de acudir al hospital para el suministro de la medicación y su administración. Los resultados son prometedores y más en un grupo de pacientes con mala calidad de vida, como son los pacientes con asma moderada-grave de difícil control, pero se deberían hacer más estudios de tratamiento a largo plazo.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la población de referencia del estudio abarca varios países similares al nuestro e incluye población española, de modo que los resultados serían aplicables a nuestro medio.

Como tratamiento añadido en niños con asma moderada-grave y perfil inflamatorio tipo 2 eosinofílico, el dupilumab es un fármaco eficaz, aunque habrá que tener en cuenta el coste y los condicionantes en su administración.

* Datos calculados por los autores con la calculadora Calcupedev⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el manejo del Asma, versión GEMA 5.2 (2022) [en línea] [consultado el 03/10/2022]. Disponible en https://drive.google.com/file/d/1dbh_zh-V_aSVm_0blIGco0ISQ4w9j1xn/view
2. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero I. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 16;2:MR000033.
3. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial *Lancet* 2016; 388:31-44.
4. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate to Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
5. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35:737-48.
6. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019.