

## MONOCLONALES MONOCLONALES

# > DUPILUMAB

SARA MARÍA CALLEJA-ANTOLÍN

JUAN GARCÍA-HERRERO

RONALD MAGDIEL COLINDRES-RODRÍGUEZ

Unidad de Inmunología.

Complejo Asistencial Universitario de León.

Avd. Altos de Nava- s/n 24008-León

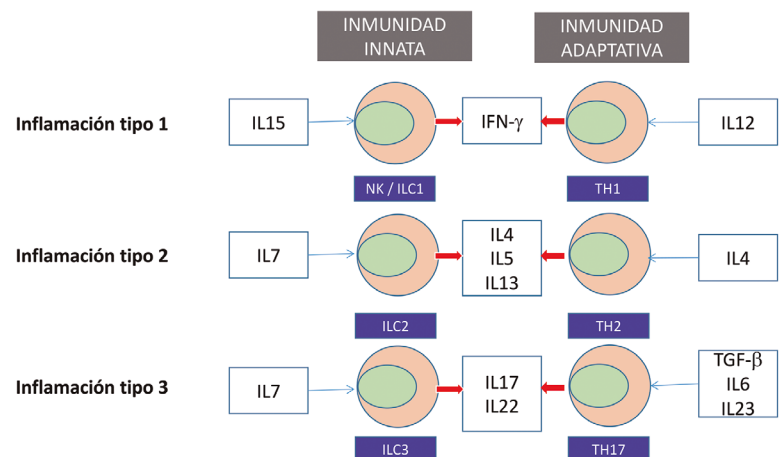
Autor para correspondencia: [scallejaa@saludcastillayleon.es](mailto:scallejaa@saludcastillayleon.es)

Nombre genérico	Dupilumab
Nombre comercial	Dupixent
Laboratorio	Sanofi Winthrop Industrie
Clase de anticuerpo	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC)
Diana	Cadena alfa del receptor de la Interleucina 4 (IL4Ra), común a los receptores de IL4 e Interleucina 13 (IL13)
Vía de administración	Inyección subcutánea
Indicaciones	Dermatitis atópica (DA) Asma con inflamación tipo 2 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN) Prurigo nodular (PN)
Fecha de la primera autorización	Mayo 2017

### Fundamentos para el desarrollo de Dupilumab

Existe un grupo de patologías inmunomediadas que comparten ciertos mecanismos fisiopatogénicos con especial implicación de la respuesta TH2 (*T helper 2*). Entre ellas se encuentran la dermatitis atópica (DA), el asma eosinofílica (AE) y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN)<sup>[1, 2, 3]</sup>. La activación de los LTH a LTH2 viene polarizada por la acción de la IL4 (interleucina 4) y, asimismo tras su activación, ellos producirán IL4, IL5 (interleucina 5) e IL13 (interleucina 13). Estas citocinas están implicadas en relevantes funciones de la respuesta inmunitaria. De esta forma la IL4 favorece la producción de IgE (inmunoglobulina E) por parte de las células plasmáticas; la IL5 es una citocina de especial importancia en la fisiología del eosinófilo; la IL13 favorece mecanismos de inmunidad de algunas mucosas. Es destacable la acción de la IL4 tanto *upstream* como *downstream* en la respuesta TH2<sup>[4]</sup>.

Más allá de los LTH2 pertenecientes a la inmunidad adaptativa, se ha demostrado que existen en la inmunidad innata células linfoides que producen un patrón de citocinas similar (ILC2). Por este motivo, se ha establecido como término más correcto y global para hablar de estas patologías, enfermedades con inflamación Tipo 2 (T2), que comprendería, tanto los mecanismos de inmunidad adaptativa, como innata (Figura 1)<sup>[4]</sup>.



**Figura 1.** Células efectoras y citocinas principales implicadas en los tres tipos de inflamación.

IFN-γ: interferón gamma; NK: natural killer; ILC: célula linfocito innata;

IL: interleucina; TH: linfocito T helper;

TGF-β: factor de crecimiento transformante β.

Parece lógico, que el abordaje terapéutico de estas patologías con inflamación T2, comprenda el bloqueo de algunas de estas citoquinas, bien mediante su bloqueo directo o mediante el bloqueo de sus receptores<sup>[5]</sup>.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige frente a la cadena alfa del receptor de la IL4 (IL4Rα). Esta cadena es compartida por el receptor tipo I y el receptor tipo II, este último actúa también como receptor de la IL13 (Figura 2)<sup>[5]</sup>.

### Indicaciones según ficha técnica

Desde su indicación inicial en dermatitis atópica, Dupilumab ha ido recibiendo aprobación para inclusión en ficha técnica de nuevas indicaciones. Hasta el momento actual se han incluido las siguientes<sup>[6]</sup>:

**Dermatitis atópica** moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico, también está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave de niños de 6 a 11 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico.

**Asma** como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no estén controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento para

el tratamiento de mantenimiento, en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años.

En niños de 6 a 11 años de edad como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), que no se encuentren controlados con corticosteroides inhalados en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

**Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN)** grave en adultos como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

**Prurigo nodular (PN)** en adultos con prurigo nodular (PN) de moderado a grave que son candidatos para terapia sistémica.

### Efecto sobre respuesta vacunal

Se ha valorado en los ensayos clínicos la respuesta a vacunación anti-tetánica (T-dependiente) y frente a meningococo (T-independiente) sin que se observen diferencias respecto a grupo control. En la ficha técnica de Dupilumab se hace constar que se carece de datos de seguridad respecto a vacunación con vacunas vivas y vivas atenuadas, por lo que no se deben administrar en pacientes tratados con Dupilumab de forma simultánea<sup>[6]</sup>.

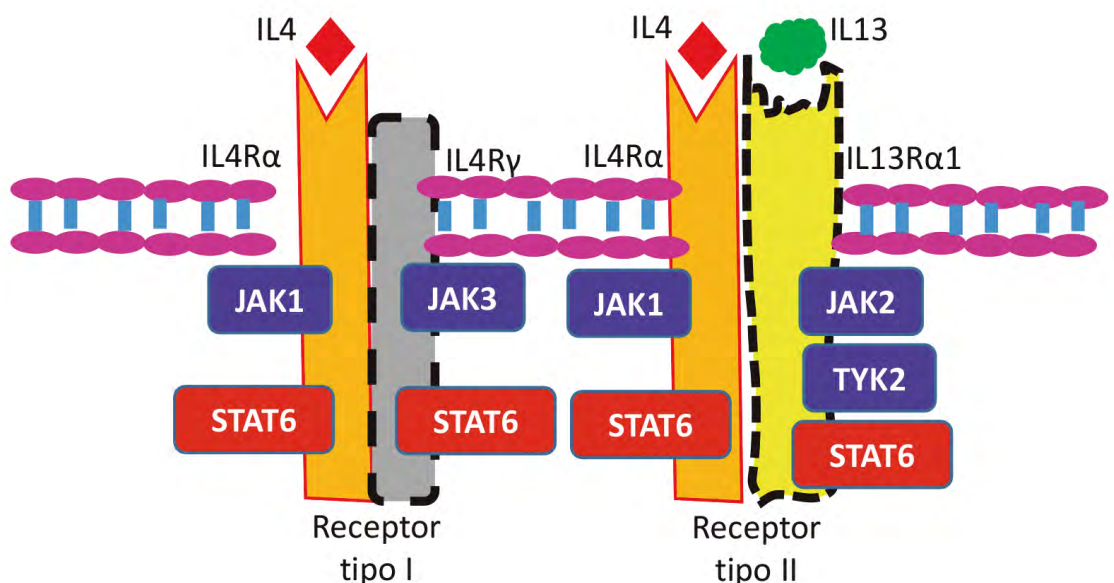


Figura 2. Receptores tipo I y tipo II de la IL4.

IL: interleucina; JAK: Janus kinase; STAT: Signal transducer and activador of transcription;

### Inmunogenicidad

En los ensayos realizados para su autorización se evaluó su inmunogenicidad.

El 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCN desarrollaron ADA (anti-drug antibodies); el 2 % con respuestas ADA persistentes y el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

El 16 % de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica desarrollaron ADA; el 3 % con ADA persistentes y el 5 % con anticuerpos neutralizantes.

Finalmente el 9 % de los pacientes con asma desarrollaron ADA; el 4 % mostraron ADA persistentes y el 4 % anticuerpos neutralizantes.

El 2 % al 4 % de los pacientes en los grupos placebo (independientemente de la edad o población), fueron positivos para ADA; aproximadamente el 2 % con ADA persistente y el 1 % con anticuerpos neutralizantes.

Como dato relevante, de forma global menos del 1 % de los pacientes que recibieron Dupilumab desarrolló títulos elevados de ADA que se asociasen con una exposición y eficacia reducidas<sup>[6]</sup>.

### Otras consideraciones relevantes

Se ha informado de algunas advertencias y precauciones especiales de empleo, entre las que destacamos las siguientes.

Casos de **neumonía eosinofílica** y de vasculitis

compatible con **granulomatosis eosinofílica con poliangeítis** (GEPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Casos de vasculitis compatible con GEPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCPN. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se presentan asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Se debe tratar a los pacientes con **infecciones helmínticas** previas. Antes de iniciar el tratamiento con Dupilumab. Si la infección se produce mientras reciben Dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir Dupilumab hasta que se resuelva la infección.

Acontecimientos relacionados con **conjuntivitis y queratitis** se han descrito en paciente tratados con Dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica<sup>[6]</sup>.

### Conclusiones

La inflamación T2 se encuentra implicada en la fisiopatología de múltiples enfermedades. Dupilumab bloquea la acción de algunas de las principales citocinas implicadas en esta vía. Su uso terapéutico se ha demostrado eficaz en el manejo de los pacientes con este tipo de patologías<sup>[7, 8, 9]</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gandhi, N., Pirozzi, G., y Graham, N. (2017). "Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in Atopic Diseases" *Expert Rev. Clin. Immunol.* **13**(5): 425-437.
- 2 Hulse1, K. E. et al. (2015). "Pathogenesis of nasal polyposis" *Clin. Exp. Allergy.* **45**(2): 328-346.
- 3 Merin, E. et al. (2019). "Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease" *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* **56**(2): 219-233.
- 4 Annunziato, F., Romagnani, C., y Romagnani, Sergio. (2015). "The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity" *J. All. Clin. Immunol.* **135**: 626-35.
- 5 Papadopoulos, N. J. et al. (2020). "Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Ra antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation" *Allergy.* **75**: 1188-1204.
- 6 Ficha técnica Dupixent®: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT\\_1171229006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html) [31/02/2023]
- 7 Zaazouee MS, et al. (2022). "Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis" *Front. Pharmacol.* **13**: doi.org/10.3389/fphar.2022.992731
- 8 Melinda, J. et al. (2018). "Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis" *Am Acad Dermatol.* **78**: S28-36.
- 9 Muñoz-Bellido, F.J., Moreno, E. y Dávila, I. (2022). "Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses" *J Investig Allergol Clin Immunol.* **32**(2): 97-115.