

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-431/V1/04032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (a partir de los 12 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE

Fecha de publicación: 04 de marzo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Dupilumab (Dupixent®) (10)	3
Farmacología (10)	3
Eficacia (10,11,12)	4
EFC16461 (Programa LIBERTY CUPID) Estudio A	4
EFC16461 (Programa LIBERTY CUPID) Estudio C	7
Seguridad (11)	10
Discusión	13
Conclusión	17
Grupo de expertos	19
Anexo	20
Referencias	27

Introducción

La urticaria crónica espontánea (UCE) es una enfermedad cutánea debilitante caracterizada por la aparición recurrente de habones (ronchas), angioedema o ambos, por un periodo superior a seis semanas, En ausencia de un desencadenante externo específico o identificable. A diferencia de la urticaria inducible, la UCE presenta una naturaleza espontánea con ausencia de desencadenantes exógenos (1,2).

La patogenia de la UCE se caracteriza principalmente por la activación y degranulación de mastocitos cutáneos y basófilos, lo que resulta en la liberación de mediadores como histamina, factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés) y diversas citoquinas proinflamatorias.



Desde el punto de vista inmunológico, se han identificado dos mecanismos autoinmunes principales que explican la degranulación en un alto porcentaje de pacientes (3,4):

- Autoinmunidad Tipo I (autoalergia): Mediada por autoanticuerpos IgE dirigidos contra autoantígenos (ej. tiroglobulina, TPO o IL-24).
- Autoinmunidad Tipo IIb: Presencia de autoanticuerpos IgG dirigidos contra la IgE o contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad para la IgE (Fc ϵ RI) en la superficie de los mastocitos y basófilos. Este subtipo suele asociarse con una enfermedad más refractaria al tratamiento estándar y marcadores inflamatorios elevados (PCR [Proteína C Reactiva] o VSG [Velocidad de Sedimentación Globular]) o basófilos bajos.

Factores como el estrés, infecciones y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden exacerbar la enfermedad.

La etiología es multifactorial y, aunque la mayoría de los casos son idiopáticos, se han descrito asociaciones con enfermedades autoinmunes (especialmente tiroideas), infecciones, neoplasias y fármacos, aunque estas son poco frecuentes y no justifican un cribado extensivo (5).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se establece a partir de la anamnesis y la exploración física. Se recomienda realizar hemograma y PCR o VSG, IgE y anti-TPO para realizar un correcto diagnóstico diferencial e identificar factores predictores del endotipo inmunológico. Otras pruebas complementarias se reservan para aquellos casos en los que exista sospecha de comorbilidades o se presenten manifestaciones clínicas atípicas. El enfoque denominado "7C", propuesto por las guías internacionales, comprende la confirmación diagnóstica, la exclusión de diagnósticos diferenciales, la identificación de posibles causas, la evaluación de cofactores, comorbilidades y consecuencias de la enfermedad, así como la valoración de biomarcadores y el seguimiento clínico (2).

La prevalencia de la UCE en Europa se estima entre el 0,5 % y el 1 % de la población adulta general, de acuerdo con los datos más recientes y robustos procedentes de estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas (2). En un estudio poblacional multicéntrico realizado en cinco países europeos (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido), se estimó una prevalencia ajustada del 0,92 % en adultos, con valores comparables en España (6,7,8).

En relación con la incidencia, los datos disponibles en Europa y España son concordantes con los internacionales, con estimaciones que oscilan entre 0,10 y 2,43 casos por 1.000 personas-año (2). La enfermedad presenta un claro predominio en el sexo femenino, que representa aproximadamente el 70 % de los casos, y es más frecuente en adultos de entre 30 y 50 años (6).

Los criterios y herramientas validadas para la evaluación de la actividad y el control de la UCE incluyen principalmente la Puntuación de Actividad de la Urticaria en 7 días (Urticaria Activity Score 7, UAS7) y el Test de Control de la Urticaria (Urticaria Control Test, UCT). El UAS7 cuantifica la actividad de la enfermedad mediante la suma de los puntajes diarios correspondientes al número de habones y a la intensidad del prurito durante un período de siete días, con un rango total de 0 a 42, donde valores más elevados indican mayor actividad. Esta herramienta es recomendada por la guía internacional de la EAACI/GA²LEN/EDF/WAO para la monitorización sistemática de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento en cada visita clínica (1).

El UCT es un cuestionario autoadministrado de cuatro ítems que evalúa el grado de control de la enfermedad durante las cuatro semanas previas. Un puntaje de 16 indica control completo, valores entre 12 y 15 reflejan control parcial, y puntuaciones inferiores a 12 indican un control inadecuado, lo que orienta la necesidad de ajustar el tratamiento. Ambas herramientas permiten una evaluación objetiva, estandarizada y reproducible del estado de la enfermedad (1,2).

Otras escalas recomendadas incluyen el Angioedema Activity Score (AAS) para pacientes con angioedema y los cuestionarios de calidad de vida CU-Q2oL y AE-QoL (1).

El impacto de estas herramientas en la toma de decisiones terapéuticas es directo, la persistencia de una actividad elevada (UAS7 > 6) o de un control inadecuado (UCT < 12) justifica la intensificación del tratamiento, incluyendo el

aumento de la dosis de antihistamínicos, ciclosporina A o la introducción de terapias biológicas. El objetivo fundamental del tratamiento es alcanzar el control completo de los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente (1).

El abordaje farmacoterapéutico se estructura en un algoritmo terapéutico escalonado:

- Primer escalón terapéutico: el tratamiento inicial se basa en el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación (cetirizina, loratadina, fexofenadina, bilastina, desloratadina, rupatadina, levocetirizina y ebastina), administrados a dosis estándar. En caso de control insuficiente, se recomienda la intensificación progresiva de la dosis hasta un máximo de cuatro veces la dosis autorizada, siempre bajo supervisión médica. Estos fármacos presentan un perfil de seguridad favorable en comparación con los antihistamínicos H1 de primera generación, con menor incidencia de sedación y de efectos anticolinérgicos (1,2,9).
- Segundo escalón terapéutico: en pacientes de 12 años o más que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1 a dosis altas, está indicado el uso de omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que constituyó el primer medicamento biológico autorizado para el tratamiento de la UCE. De forma más reciente, se ha autorizado dupilumab, un anticuerpo monoclonal recombinante de IgG4 humana que inhibe la señalización mediada por las interleucinas 4 y 13, y que es objeto del presente informe de posicionamiento terapéutico.

En la Tabla A1 del anexo se encuentran las principales características de los tratamientos autorizados con indicación en el manejo de los pacientes con UCE de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (a partir de los 12 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1.

Dupilumab (Dupixent®) (10)

Dupilumab está indicado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (a partir de los 12 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE.

Dupilumab también tiene autorizadas las siguientes indicaciones en la Unión Europea: dermatitis atópica, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, prurigo nodular, esofagitis eosinofílica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Para el tratamiento de la UCE, la administración de dupilumab comienza con una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento cada dos semanas (C2S). En adultos, la pauta consiste en una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) y un seguimiento de 300 mg C2S. Para adolescentes de 12 a 17 años, la dosis se ajusta según el peso corporal: aquellos con un peso entre 30 kg y menos de 60 kg deben recibir 400 mg iniciales (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg C2S, mientras que los adolescentes que pesan 60 kg o más siguen el mismo régimen que los adultos, con 600 mg de inicio y 300 mg C2S.

No se ha estudiado la dosificación de dupilumab más allá de las 24 semanas en pacientes con UCE. Después de 24 semanas, se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la UCE.

La forma farmacéutica es solución inyectable (300 mg solución inyectable en jeringa precargada y 300 mg solución inyectable en pluma precargada).

Farmacología (10)

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R α / γ c), así como la

señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación tipo 2 presente en enfermedades como la dermatitis atópica, el asma, UCE, entre otras. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2.

Eficacia (10,11,12)

La eficacia y seguridad de dupilumab en el tratamiento de la UCE de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (a partir de los 12 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE fue principalmente evaluada en dos estudios de fase 3: EFC16461 (Programa LIBERTY CUPID) Estudio A y Estudio C. Ambos fueron estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos y de grupos paralelos, que evaluaron dupilumab en pacientes con UCE que permanecían sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H1, en pacientes naïve a omalizumab.

EFC16461 (Programa LIBERTY CUPID) Estudio A

El objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes con UCE de moderada a grave que permanecían sintomáticos a pesar del uso de tratamiento con antihistamínicos H1 y que eran naïve a omalizumab.

El periodo de intervención con dupilumab tuvo una duración de 24 semanas, seguido de un periodo de seguimiento post-tratamiento de 12 semanas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 al grupo de intervención (dupilumab) o al grupo control (placebo). La aleatorización se estratificó inicialmente por edad (adultos frente a adolescentes frente a niños; hasta aproximadamente el 5 % del tamaño muestral total para niños y aproximadamente el 5 % para adolescentes). En los adultos, la aleatorización se estratificó adicionalmente por país. En adolescentes y niños de ≥ 6 a < 12 años de edad, la aleatorización no se estratificó de forma adicional.

El régimen de dosificación subcutánea se ajustó según la edad y el peso de los participantes. Para adultos (≥ 18 años) y adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con peso ≥ 60 kg, se administró dupilumab 300 mg C2S tras una dosis de carga inicial de 600 mg. Para adolescentes y niños (≥ 6 a < 12 años) con peso ≥ 30 kg a < 60 kg, la dosis fue de 200 mg C2S tras una dosis de carga de 400 mg. Los niños con peso entre ≥ 15 kg y < 30 kg recibieron 300 mg C4S tras la carga inicial de 600 mg. Todos los participantes debían continuar con su terapia de base estándar establecida con antihistamínicos H1 no sedantes de acción prolongada, permitiéndose dosis de hasta 4 veces la recomendada, las cuales debían mantenerse estables durante el estudio.

Respecto a la medicación de rescate, todos los participantes que recibían entre 1 y 3 veces la dosis aprobada de antihistamínicos H1 (dosis de mantenimiento utilizada en el momento de la selección) pudieron tomar dosis adicionales de sus antihistamínicos H1 como terapia de rescate, siempre que no superaran 4 veces la dosis recomendada (hasta 2 veces para los participantes en Japón) durante el estudio.

Si los síntomas continuaban sin control tras recibir la dosis máxima permitida (es decir, 4 veces la dosis recomendada) de antihistamínicos H1, o si los participantes ya estaban utilizando la dosis máxima permitida de antihistamínicos H1, podían recibir un ciclo corto de corticosteroides orales como terapia de rescate durante los periodos de tratamiento y seguimiento.

Los principales criterios de selección fueron los siguientes:

- Pacientes de ≥ 6 a 80 años de edad.
- Diagnóstico de UCE confirmado más de 6 meses antes de la visita de selección.
- Presencia de picor y habones durante más de 6 semanas consecutivas en cualquier momento previo a la selección, a pesar del uso de antihistamínicos H1.

- Uso de un antihistamínico H1 definido por el estudio para el tratamiento de la UCE, con una dosis estable durante al menos los 3 días consecutivos previos a la visita de selección.
- Evidencia de actividad de la enfermedad moderada a grave, definida por $UAS7 \geq 16$ y una Puntuación de Gravedad del Picor en 7 días (Itch Severity Score, ISS7) ≥ 8 durante los 7 días previos a la aleatorización.
- Pacientes naïve a omalizumab (sin tratamiento previo con anti-IgE).

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Peso corporal inferior a 30 kg en adultos y adolescentes, o inferior a 15 kg en niños de ≥ 6 a <12 años.
- Etiología subyacente claramente definida para urticarias crónicas distintas a la UCE, como urticarias inducibles o urticaria física predominante.
- Presencia de dermatitis atópica activa al inicio del estudio.
- Infecciones endoparasitarias activas diagnosticadas o sospecha de alto riesgo de las mismas.
- Tratamiento previo con biológicos específicos, incluyendo rituximab (en los 6 meses previos), omalizumab (en los 4 meses previos) u otros anticuerpos monoclonales inmunomoduladores.
- Comorbilidades cutáneas distintas a la UCE que pudieran interferir con la evaluación.
- Infección aguda o crónica activa, con requerimiento de tratamiento antimicrobiano en las 2 semanas previas a la visita de selección y durante el período de selección.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en la puntuación UAS7 en la semana 24.

Se consideró una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) un cambio absoluto de 10 puntos en el UAS7.

Las principales variables secundarias, controladas por multiplicidad, fueron las siguientes:

- Cambio desde el inicio en la ISS7 en la semana 24: Mide la intensidad del prurito en una escala de 0 a 21 acumulada durante 7 días.
- Cambio desde el inicio en la Puntuación de la gravedad de los habones (Hives Severity Score, HSS7) en la semana 24: Evalúa la gravedad/número de habones en una escala de 0 a 21 acumulada durante 7 días.
- Proporción de pacientes con $UAS7 \geq 5$ en la semana 24.
- Proporción de pacientes con $UAS7 \leq 6$ en la semana 24: Esta variable binaria evalúa la proporción de pacientes que alcanzan un estado de enfermedad bien controlada.
- Proporción de pacientes con $UAS7 = 0$ en la semana 24: Evalúa la proporción de pacientes que logran una respuesta completa (ausencia total de síntomas).
- Cambio desde el inicio en el UCT en la semana 24: Test de control de la urticaria con un rango de 0-16, donde puntuaciones más altas indican mejor control.

Otras variables secundarias incluían, entre otras:

- Evaluación del angioedema mediante la puntuación de actividad del angioedema en 7 días (AAS7) en la semana 24.
- Cambio respecto al valor basal en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) en pacientes ≥ 16 años.
- Cambios en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología Infantil (CDLQI) en pacientes de ≥ 6 a <16 años, en la semana 12 y la semana 24.

La población incluida en el Estudio A presentó una edad media de 41,3 años (DE 15,5), abarcando un rango de edad desde los 8 hasta los 77 años. La composición de la muestra fue predominantemente adulta, representando el 95,7% de los pacientes aleatorizados, mientras que la población pediátrica fue minoritaria, con un 2,9% de adolescentes (de 12 a menos de 18 años) y un 1,4% de niños (de 6 a menos de 12 años). En cuanto a la distribución por sexo, se observó una mayor proporción de mujeres (65,9%), y respecto al origen étnico, la mayoría de los participantes eran de raza blanca (68,8%). En términos antropométricos, el peso corporal medio en el momento de la selección fue de 76,48 kg, distribuyéndose la población en un 81,0% con un peso igual o superior a 60 kg, no habiéndose incluido participantes con un peso menor a 30 kg.

La población incluida se caracterizó por presentar un perfil de enfermedad grave y de larga evolución. La edad media de aparición de la UCE fue de 36,1 años, con un tiempo medio desde el primer diagnóstico hasta la entrada en el estudio de 5,7 años. La mayoría de los participantes (70,3%) presentaba una duración de la enfermedad superior a un año.

Al inicio del estudio, los pacientes mostraban una elevada carga sintomática, reflejada en una puntuación media ISS7 de 15,9 y una puntuación media UAS7 de 31,3. De acuerdo con los criterios del protocolo, todos los participantes presentaban una actividad de la enfermedad de moderada a grave (UAS7 \geq 16), destacando que una gran mayoría (70,3%) padecía una forma grave de la enfermedad (UAS7 \geq 28). Además, una proporción considerable de los pacientes (44,9%) presentaba angioedema al inicio del estudio.

Respecto al tratamiento concomitante, la totalidad de los participantes estaba recibiendo antihistamínicos H1 para la UCE en el momento basal. De ellos, el 52,2% utilizaba la dosis estándar aprobada, el 31,2% recibía entre 2 y 3 veces la dosis estándar, y el 16,7% estaba en tratamiento con 4 veces la dosis estándar. Los niveles de IgE total en suero mostraron una media de 540,3 UI/mL y una mediana de 101,0 UI/mL.

En cuanto a los antecedentes médicos y comorbilidades, el angioedema fue el antecedente predefinido más frecuente, reportado en el 52,2% de los participantes. Otras comorbilidades alérgicas comunes incluyeron rinitis alérgica (29,0%), asma (15,2%) y conjuntivitis alérgica (10,1%). Aunque se excluyó a pacientes con dermatitis atópica activa, un 5,8% tenía historia previa de esta condición. También se identificó un pequeño grupo de pacientes (8 participantes) con trastornos autoinmunes asociados a la UCE, principalmente tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves (Basedow). Por definición del estudio, ningún participante había recibido tratamiento previo con omalizumab.

En el análisis de eficacia del Estudio A (n= 138; dupilumab: 70; placebo: 68), la variable principal, definida como el cambio desde el inicio en UAS7 en la semana 24, mostró una reducción media de mínimos cuadrados (LS mean) de -20,53 puntos en el grupo tratado con dupilumab, en comparación con una reducción de -12,00 puntos en el grupo placebo. Esta comparación demostró una diferencia de medias LS de -8,53 (IC95%: -13,16 a -3,90), la cual resultó estadísticamente significativa con un valor de p de 0,0003. En términos de puntuación absoluta, los pacientes del grupo dupilumab pasaron de una media basal de 31,86 (actividad grave) a 11,54 (actividad leve) en la semana 24, mientras que el grupo placebo descendió de 30,76 a 19,75, permaneciendo en un rango de actividad moderada.

Respecto a las variables secundarias claves relacionadas con la sintomatología, se observaron reducciones estadísticamente significativas en los componentes individuales del UAS7. La puntuación de ISS7 presentó una disminución media LS de -10,24 en el grupo dupilumab frente a -6,01 en el grupo placebo, con una diferencia de -4,23 (p=0,0005). De manera análoga, la puntuación HSS7 mostró una reducción de -10,28 con dupilumab comparado con -5,90 con placebo, estableciendo una diferencia de -4,38 (p=0,0003).

En el análisis de las tasas de respuesta en la semana 24, una proporción mayor de pacientes en el grupo dupilumab alcanzó el estatus de enfermedad bien controlada (UAS7 \leq 6), con un 45,7% frente al 23,5% del grupo placebo, lo que corresponde a un odds ratio (OR) de 2,848 (IC95%: 1,301 a 6,234; p=0,0075). Asimismo, la resolución completa de los síntomas (UAS7 = 0) se observó en el 31,4% de los pacientes tratados con dupilumab frente al 13,2% de los que recibieron placebo, con un OR de 2,908 (IC95%: 1,173 a 7,209; p=0,0199). El cambio medio LS en el UCT en la semana 24 fue superior

en el grupo de dupilumab (7,71) respecto al placebo (4,88), con una diferencia significativa de 2,84 ($p=0,0004$). Por último, en la evaluación del angioedema mediante la puntuación de actividad del angioedema en 7 días (AAS7), ambos grupos mostraron disminuciones similares desde el inicio (-22,51 en dupilumab y -23,13 en placebo), sin evidenciarse diferencias entre los tratamientos para esta variable.

Véase la tabla A2 del anexo con los resultados detallados.

En total, se incluyeron 6 participantes pediátricos en el Estudio A: 4 adolescentes (≥ 12 a < 18 años) y 2 niños (≥ 6 a < 12 años). Los datos de eficacia se presentan en la tabla A3 del anexo.

Efecto del tratamiento tras la discontinuación de la intervención del estudio

En el Estudio A, un total de 56 participantes del grupo de dupilumab y 51 participantes del grupo placebo notificaron datos posteriores a la intervención en la semana 36 para UAS7 e ISS7. Tras el tratamiento, las puntuaciones medias de ISS7 y UAS7 en el grupo de dupilumab se mantuvieron inferiores en comparación con el grupo placebo durante el período de seguimiento de 12 semanas.

La puntuación media (DE) de UAS7 en el grupo de dupilumab fue de 11,54 (12,22) en la semana 24 y de 13,10 (13,45) en la semana 36, en comparación con 19,75 (14,58) en la semana 24 y 18,77 (15,27) en la semana 36 en el grupo placebo.

La puntuación media (DE) de ISS7 en el grupo de dupilumab fue de 5,83 (6,08) en la semana 24 y de 6,86 (6,97) en la semana 36, en comparación con 10,19 (7,52) en la semana 24 y 9,83 (7,97) en la semana 36 en el grupo placebo.

Los resultados del análisis de subgrupos preespecificados se muestran en la figura A1 del anexo.

EFC16461 (Programa LIBERTY CUPID) Estudio C

El estudio C fue diseñado como un estudio de replicación del Estudio A bajo el mismo protocolo maestro EFC16461. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en una población de pacientes (adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años) con UCE que permanecían sintomáticos pese al tratamiento con antihistamínicos H1 y que eran naïve a la terapia con omalizumab. El diseño del estudio contempló un periodo de selección, seguido de un periodo de intervención de 24 semanas y un periodo de seguimiento postratamiento de 12 semanas.

Se aleatorizaron a los pacientes en un esquema 1:1 a recibir dupilumab o placebo. Se realizó una estratificación según la edad (adultos frente a adolescentes frente a niños). Para la población adulta, la aleatorización se estratificó adicionalmente por país y, a diferencia del Estudio A, se incluyó la presencia de angioedema basal como factor de estratificación. Para mantener la consistencia con la población del mundo real y con el Estudio A, se planificó que el Estudio C incluyera límites específicos en el reclutamiento: no más del 50% de los participantes con dosis estándar de antihistamínicos H1 y una proporción de pacientes con angioedema basal entre el 30% y el 45%.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad ≥ 6 años hasta 80 años.
- Diagnóstico confirmado de UCE más de 6 meses antes de la visita de selección.
- Presencia de prurito y habones durante más de 6 semanas consecutivas en cualquier momento previo a la selección, a pesar del uso de antihistamínicos H1.
- Uso de un antihistamínico H1 definido por el protocolo para el tratamiento de la UCE, con una dosis estable durante al menos 3 días consecutivos antes de la selección.
- Actividad de la enfermedad de moderada a grave, objetivada por una UAS7 ≥ 16 y una ISS7 ≥ 8 durante los 7 días previos a la aleatorización.

- Pacientes naïve a omalizumab (sin exposición previa a terapia anti-IgE).

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Peso corporal inferior a 30 kg en adultos y adolescentes, o inferior a 15 kg en niños.
- Etiología subyacente claramente definida para urticarias crónicas distintas a la UCE (ej. urticaria inducible o física predominante).
- Presencia de dermatitis atópica activa.
- Infecciones endoparasitarias activas o sospecha de alto riesgo de estas.
- Tratamiento previo con rituximab en los 6 meses anteriores, omalizumab en los 4 meses anteriores, u otros anticuerpos monoclonales inmunomoduladores.
- Comorbilidades cutáneas distintas a la UCE que pudieran interferir con la evaluación.
- Infección aguda o crónica activa, con requerimiento de tratamiento antimicrobiano en las 2 semanas previas a la visita de selección y durante el período de selección.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en la UAS7 en la semana 24.

Las variables secundarias clave fueron (controladas por multiplicidad):

- Cambio desde el inicio en la ISS7 en la semana 24.
- Cambio desde el inicio en la HSS7 en la semana 24.
- Proporción de pacientes con respuesta MCID (ISS7 \geq 5) en la semana 24: evalúa el porcentaje de pacientes que logran una reducción clínicamente relevante en el prurito
- Proporción de pacientes con UAS7 \leq 6 en la semana 24.
- Proporción de pacientes con UAS7 = 0 en la semana 24.
- Cambio desde el inicio en el UCT en la semana 24.

La población aleatorizada en el Estudio C constó de 151 participantes, con una edad media de 44,7 años (DE 16,9) y una mediana de 47,0 años, abarcando un rango de edad desde los 8 hasta los 79 años. La distribución por grupos etarios reflejó una mayoría de población adulta, con un 35,1% de participantes entre 18 y 39 años y un 45,0% entre 40 y 64 años, complementada por una inclusión limitada de población pediátrica que comprendió un 4,0% de adolescentes (12 a 17 años) y un 2,0% de niños (6 a 11 años). Asimismo, se incluyó a población de edad avanzada, representando el grupo de 65 a 74 años un 10,6% y los mayores de 75 años un 3,3% de la muestra total.

En relación con el sexo, hubo un predominio de mujeres, quienes constituyeron el 70,2% de la población del estudio frente al 29,8% de hombres. Respecto a las características raciales, la muestra fue diversa, compuesta principalmente por participantes de raza blanca (46,4%) y asiática (41,1%), mientras que la raza negra o afroamericana representó el 1,3%. En términos de etnicidad, el 82,1% de los sujetos se identificaron como no hispanos ni latinos, frente a un 15,2% de origen hispano o latino.

Las características antropométricas basales indicaron un peso corporal medio de 73,52 kg (DE 19,53), situándose la mayoría de los participantes (78,1%) en el rango de peso igual o superior a 60 kg, mientras que el 21,9% presentó un peso inferior a 60 kg. El IMC medio fue de 26,81 kg/m², con un 76,8% de la población presentando un IMC menor de 30 kg/m² y un 23,2% con obesidad (IMC \geq 30 kg/m²). Desde el punto de vista geográfico, la mayor parte de los participantes procedía de países occidentales (60,9%), seguidos por la región de Asia (33,1%); desglosado por territorios, Norteamérica aportó el 35,8% de la muestra y la Unión Europea junto con el Reino Unido el 26,5%.

La población incluida en el estudio presentó características basales indicativas de una enfermedad crónica establecida y con una elevada carga sintomática a pesar del tratamiento estándar. La edad media de aparición de la UCE fue de 38,8 años, con un tiempo medio de evolución desde el primer diagnóstico hasta la entrada en el estudio de 6,5 años y una mediana de 2,8 años.

En términos de actividad de la enfermedad, los participantes mostraron una afectación grave al inicio, reflejada en una puntuación media UAS7 de 28,3 y una puntuación ISS7 media de 15,1. El 59,6% de la población del estudio presentaba una actividad grave de la enfermedad, definida por un UAS7 mayor a 28. La presencia de angioedema basal se reportó en el 22,5% de los participantes, una proporción menor en comparación con otros estudios del programa clínico. El control de la enfermedad percibido fue pobre, con una puntuación media en UCT de 5,2.

Respecto al tratamiento concomitante, la totalidad de los pacientes recibía antihistamínicos H1 para la UCE al inicio del estudio. De ellos, el 49,0% estaba tratado con la dosis estándar aprobada, el 40,4% recibía dosis de 2 a 3 veces superiores a la estándar y el 10,6% utilizaba dosis cuádruples. Los niveles séricos de IgE total basal mostraron una media de 311,9 UI/mL y una mediana de 107,3 UI/mL. En cuanto a las comorbilidades atópicas y antecedentes médicos relevantes, el 29,8% de los participantes tenía historia de angioedema, el 24,5% conjuntivitis alérgica y el 14,6% asma. Aunque se excluyó a pacientes con dermatitis atópica activa, un pequeño porcentaje tenía antecedentes de esta condición o de trastornos autoinmunes asociados. Se documentó un caso de exposición previa a omalizumab (0,7%) y otro a un anti-IgE experimental, a pesar de los criterios de exclusión.

En el análisis de los resultados del Estudio C, la variable principal de eficacia, definida como el cambio desde el inicio en la puntuación de UAS7 en la semana 24, mostró una reducción media de mínimos cuadrados (LS mean) de -15,86 puntos en el grupo tratado con dupilumab, en comparación con una reducción de -11,21 puntos en el grupo placebo. La diferencia de medias LS entre ambos grupos fue de -4,65 (IC95%: -8,65 a -0,65), resultado que alcanzó significación estadística con un valor de p de 0,0226.

En relación con las variables secundarias clave que evalúan la sintomatología, se observaron reducciones en los componentes individuales del UAS7. La puntuación de ISS7 en la semana 24 presentó una disminución media LS de -8,64 en el grupo de dupilumab frente a -6,10 en el grupo placebo, con una diferencia de tratamiento de -2,54 (IC95%: -4,65 a -0,43; p=0,0184). Asimismo, la puntuación HSS7 registró una reducción de -7,27 en el brazo de intervención comparado con -5,11 en el brazo control, resultando en una diferencia de -2,17 (IC95%: -4,15 a -0,19; p=0,0316).

Respecto a las variables categóricas de respuesta en la semana 24, el tratamiento con dupilumab demostró una superioridad estadísticamente significativa frente al placebo en todas las variables evaluadas. En primer lugar, una mayor proporción de pacientes en el grupo de dupilumab alcanzó una respuesta MCID, definida como una reducción del prurito (ISS7) de al menos 5 puntos, logrando este objetivo el 70,3% de los participantes frente al 51,9% del grupo placebo (p=0,0109). Asimismo, el control de la actividad de la enfermedad, medido como una puntuación de UAS7 menor o igual a 6, se observó en el 40,5% de los pacientes tratados con el fármaco en comparación con solo el 23,4% de los que recibieron placebo (p=0,0045). La tasa de remisión completa de los síntomas, correspondiente a un valor de UAS7 = 0, fue más alta en el grupo de dupilumab con un 29,7% de respuestas frente al 18,2% del grupo control, obteniendo un valor de p de 0,0187.

Véase la tabla A4 del anexo con los resultados detallados.

Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en la figura A2 del anexo.

Estudio de apoyo: Estudio B

El Estudio B fue diseñado como un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en una población con necesidades médicas no satisfechas: pacientes con UCE de moderada a grave que permanecían sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos H1 y que, además,

eran refractarios, intolerantes o habían mostrado una respuesta incompleta al tratamiento previo con omalizumab (anti-IgE) durante un mínimo de 3 meses.

La población incluida eran adultos y adolescentes (≥ 12 años) con diagnóstico de UCE por más de 6 meses, con actividad de la enfermedad moderada-grave (UAS7 ≥ 16 e ISS7 ≥ 8) en el momento de la aleatorización, a pesar del tratamiento estándar. El resto de criterios de inclusión y exclusión son los mismos que en los estudios A y C.

Se aleatorizó 1:1 a dupilumab (dosis estándar de 300 mg o 200 mg C2S según peso) o placebo, durante un periodo de tratamiento de 24 semanas.

La variable principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación UAS7 en la semana 24.

El protocolo preveía un análisis de futilidad realizado por un Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC, por sus siglas en inglés).

Aunque en el análisis intermedio se cumplieron los criterios estadísticos de eficacia preestablecidos en el protocolo para la futilidad en este análisis intermedio, el estudio B continuó hasta su finalización y el análisis final incluyó a los 108 pacientes aleatorizados.

Los resultados del análisis intermedio fueron:

- UAS7: la diferencia de medias de los mínimos cuadrados (LS) frente a placebo en el cambio desde el valor basal a la Semana 24 fue de -3,15 (IC95%: -9,79 a 3,49; $p=0,3529$). Este resultado no alcanzó significancia estadística y cumplió con el criterio de futilidad preestablecido de $p>0,1$.
- ISS7: la diferencia de medias LS frente a placebo en el cambio desde el valor basal a la semana 24 fue de -1,96 (IC95%: -5,33 a 1,42; $p=0,2555$), lo cual tampoco resultó estadísticamente significativo

Los resultados del análisis final (108 pacientes) fueron:

- La variable principal, cambio UAS7 en la semana 24: diferencia de -5,8 puntos a favor de dupilumab (IC95%: -11,4 a -0,3; $p = 0,0390$), alcanzando significación estadística según la jerarquía de la UE.
- Variables Secundarias: en las puntuaciones de Síntomas (ISS7 y HSS7), se observó una reducción mayor en la intensidad de la picazón (ISS7) y de las ronchas (HSS7) en el grupo de dupilumab. Sin embargo, en el caso del ISS7, el valor de p ($p=0,0449$) no alcanzó el umbral de significancia preespecificado ($p<0,0430$). La respuesta clínica, un mayor porcentaje de pacientes tratados con dupilumab (59,3%) logró una mejora clínicamente importante en el ISS7 frente al placebo (38,9%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,1203$). Finalmente, respecto al control de la enfermedad (UAS7), aunque las tasas de control (UAS7 ≤ 6) y resolución completa (UAS7=0) fueron numéricamente superiores en el grupo de dupilumab, las diferencias frente al placebo no alcanzaron significancia estadística.

Seguridad (11)

Los datos de seguridad de dupilumab en la indicación objeto de este informe se fundamentan principalmente en los datos integrados de tres estudios de fase 3 realizados bajo un protocolo maestro común (EFC16461 - Programa LIBERTY CUPID).

Aunque la indicación aprobada se restringe a pacientes naïve a omalizumab, la evaluación de seguridad incluye datos de la población refractaria con el fin de optimizar la capacidad de detección de acontecimientos adversos (AA).

Estudios clínicos de fase 3 (Programa LIBERTY CUPID):

- Estudio A: Estudio pivotal en pacientes con UCE naïve a omalizumab (Adultos y adolescentes).

- Estudio C: Estudio de replicación en pacientes con UCE naïve a omalizumab (Adultos, adolescentes y niños).
- Estudio B: Estudio en pacientes con UCE intolerantes o con respuesta incompleta a omalizumab. Este estudio se detuvo por futilidad de eficacia y la indicación no fue aprobada para esta población, sus datos de seguridad se integraron en el análisis principal para evaluar la seguridad global de dupilumab en UCE.

La exposición a dupilumab se evaluó principalmente durante el periodo de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, con una duración de 24 semanas. En la población total del pool de seguridad de UCE, que incluyó los Estudios A, B y C, un total de 198 pacientes estuvieron expuestos a dupilumab y 199 pacientes recibieron placebo.

La exposición acumulada fue de 87,3 pacientes-año (PY) en el grupo de dupilumab y de 82,2 PY en el grupo placebo. La duración media (DE) de la exposición fue de 161,0 (28,7) días en el grupo de dupilumab y de 150,9 (41,1) días en el grupo placebo, con un 77,8% y un 71,9% de los participantes expuestos durante al menos 24 semanas a dupilumab o placebo, respectivamente.

La mayoría de los pacientes (>90%) en ambos grupos completó el periodo de tratamiento de 24 semanas. El 91,7% de los pacientes tratados con dupilumab completaron las 24 semanas de tratamiento.

Teniendo en cuenta los Estudios A, B y C, se observa que la tasa general de interrupción permanente del tratamiento debido a AA fue baja en ambos grupos, siendo numéricamente inferior en el brazo de dupilumab en comparación con el placebo (1,0% vs 2,5%, respectivamente). En términos globales, la incidencia de cualquier acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE) fue muy similar en ambos grupos: en el grupo de dupilumab un 55,3% frente al 55,6% en el grupo placebo. En cuanto a la intensidad de estos AA, los acontecimientos adversos graves (SAE) presentaron una incidencia del 5,1% en el grupo de dupilumab y un 4,0% en el grupo placebo. Los AA relacionados con el tratamiento se observaron en el 14,6% de los pacientes tratados con dupilumab en comparación con el 13,6% en el grupo placebo.

Los AA más relevantes (frecuencia $\geq 2\%$) por sistemas fueron:

- 1. Infecciones e infestaciones
 - Los más habituales fueron:
 - COVID-19 (8,4 vs 9,7/100 PY)
 - Nasofaringitis (10,4 vs 4,8/100 PY)
 - Faringitis (1,7 vs 4,0/100 PY)
 - Gripe e infección respiratoria alta, con incidencias moderadas y comparables.
- 2. Trastornos del sistema nervioso
 - Menos frecuentes en dupilumab:
 - Placebo: 10,3/100 PY
 - Dupilumab: 5,6/100 PY
 - Principalmente:
 - Cefalea (4,2 vs 3,2/100 PY)
 - Mareo, claramente menor con dupilumab (3,3 vs 0,8/100 PY).
- 3. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Frecuencia elevada y similar en ambos grupos:
 - Placebo: 33,8/100 PY

- Dupilumab: 29,7/100 PY
- Destacan:
 - Urticaria crónica espontánea
 - Angioedema
 - Dermatitis de contacto, con incidencias comparables entre grupos.
- 4. Trastornos musculoesqueléticos
 - Menos frecuentes con dupilumab:
 - Placebo: 13,8/100 PY
 - Dupilumab: 7,3/100 PY
 - Principalmente dolor de espalda.
- 5. Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración
 - Incidencia similar:
 - Placebo: 19,0/100 PY
 - Dupilumab: 19,8/100 PY
 - Las reacciones en el lugar de inyección (eritema y dolor) fueron algo más frecuentes con dupilumab, lo esperable para un tratamiento inyectable, pero de magnitud moderada.
- 6. Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
 - Más frecuentes con dupilumab:
 - Placebo: 9,4/100 PY
 - Dupilumab: 20,5/100 PY
 - Destaca la sobredosis accidental, más reportada en el grupo dupilumab.

En conjunto, no se identificaron problemas de seguridad específicos en los estudios individuales. El porcentaje de participantes con al menos un TEAE fue comparable entre los grupos de dupilumab y placebo en el Estudio C, el Estudio A y el Estudio B (52,7 % y 53,2 %, respectivamente, en el Estudio C; 54,3 % y 58,8 %, respectivamente, en el Estudio A; y 61,1 % y 53,7 %, respectivamente, en el Estudio B).

En el análisis de seguridad integrado (N=397), la incidencia de acontecimientos adversos de especial interés (AESI) fue baja (1,5% con dupilumab vs 1,0% con placebo). No se identificaron riesgos de conjuntivitis grave o queratitis, siendo la incidencia de conjuntivitis (definición FDA) numéricamente inferior en el brazo activo (1,0%) respecto al placebo (1,5%). Se notificó una mayor frecuencia de trastornos hepáticos relacionados con el tratamiento en el grupo de dupilumab (3,5% vs 0,5%), si bien no hubo casos de toxicidad hepática grave o interrupciones por este motivo.

Se incluyeron 12 adolescentes (12 a <18 años) en el análisis de seguridad (6 por grupo). Se notificaron TEAE en 1 adolescentes tratados con dupilumab (nasofaringitis) y en 3 del grupo placebo (COVID-19, fiebre posprocedimiento asociada a vacunación frente a COVID-19 y dermatitis). Ningún acontecimiento fue grave, ni motivó la interrupción permanente del tratamiento. Todos se resolvieron y no se consideraron relacionados con el medicamento en investigación.

Asimismo, se incluyeron 5 niños (6 a <12 años) en el análisis de seguridad (3 con dupilumab y 2 con placebo). No se notificaron TEAE en el grupo dupilumab. En el grupo placebo, 1 niño presentó diarrea y amigdalitis estreptocócica, ambos AA leves, no graves y resueltos.

En población pediátrica y adolescente, los TEAE fueron poco frecuentes, leves y no relacionados con dupilumab, sin señales de seguridad relevantes.

En cuanto al análisis de seguridad del Estudio B: a pesar de la falta de eficacia, el perfil de seguridad en el Estudio B fue consistente con el observado en los Estudios A y C. Los AA más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores y reacciones en el lugar de la inyección. No se identificaron nuevos riesgos de seguridad específicos para la población refractaria a omalizumab.

Discusión

La UCE es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la aparición de habones y/o angioedema de forma diaria o casi diaria durante más de seis semanas. El manejo clínico se rige por un escalonamiento terapéutico que busca el control total de los síntomas con la máxima seguridad.

El algoritmo estándar, basado en las guías internacionales (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO), se resume en los siguientes niveles:

- Primera Línea: Antihistamínicos H1 de segunda generación a dosis estándar.
- Segunda Línea: Aumento de la dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación (hasta cuatro veces la dosis recomendada).
- Tercera Línea: Adición de Omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE), el único biológico aprobado ampliamente para esta indicación.

A pesar de los avances, existe una población significativa de pacientes que no logra un control adecuado de la enfermedad, lo que impacta gravemente su calidad de vida. La tasa de no respuesta al tratamiento con omalizumab en pacientes con UCE varía según los estudios, pero los datos más robustos indican que aproximadamente 7-8% de los pacientes no responden al tratamiento estándar (300 mg C4S). En metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos, la tasa de no respuesta se sitúa en este rango, mientras que la mayoría de los pacientes experimentan respuesta completa o parcial (13,14,15).

Algunos pacientes tratados con omalizumab que no logran una respuesta completa o mantienen una carga de enfermedad significativa (pacientes no respondedores o respondedores parciales). Por otra parte, la UCE tiene diferentes vías patogénicas (tipo I o autoinmunidad mediada por IgE, y tipo IIb o autoinmunidad mediada por IgG). Los tratamientos actuales no siempre atacan eficazmente la vía tipo IIb, representando una necesidad médica no cubierta en este subgrupo de pacientes. Factores asociados a la no respuesta incluyen niveles bajos de IgE total ($\leq 12,5$ IU/mL), presencia de tiroiditis autoinmune y ciertos fenotipos basofílicos, lo que puede ayudar a predecir la falta de eficacia en algunos casos (15,16).

La principal evidencia que sustenta el uso de dupilumab en la UCE de moderada a grave se deriva principalmente de dos ensayos clínicos pivotaes de fase 3, aleatorizados y controlados con placebo: el Estudio A y el Estudio C. Ambos estudios evaluaron la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes que persistían sintomáticos a pesar del tratamiento con dosis optimizadas de antihistamínicos H1 y que eran *naïve* a terapias anti-IgE (omalizumab).

En el Estudio A, dupilumab demostró un beneficio clínico y estadísticamente significativo en la variable principal (UAS7) y en todas las variables secundarias clave relacionadas con el picor (ISS7) y los habones (HSS7). La reducción de -20,53 puntos en el UAS7 frente a -12,00 en el grupo placebo establece una diferencia de tratamiento clara que se traduce en

una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Por su parte, el Estudio C, diseñado como réplica, confirmó la superioridad de dupilumab frente a placebo, aunque con una magnitud de efecto menor (-4,65 de diferencia neta en UAS7 frente a -8,53 en el Estudio A). Esta discrepancia fue analizada minuciosamente por el CHMP de la EMA, la menor diferencia neta en el Estudio C se debe principalmente a una menor respuesta observada en el brazo de dupilumab en comparación con el Estudio A, a pesar de que la respuesta al placebo fue similar en ambos ensayos. Dicha variabilidad en la respuesta podría atribuirse a las diferencias en el perfil basal de la población (menor prevalencia de angioedema y niveles basales de IgE). Sin embargo, la consistencia en el sentido de la respuesta y la significación en el control de la enfermedad ($UAS7 \leq 6$) refuerzan la validez del tratamiento.

Los datos muestran que las diferencias frente a placebo en el control de los síntomas comienzan a ser evidentes desde las primeras semanas de tratamiento, alcanzando una meseta en torno a la semana 24. El hecho de que un tercio de los pacientes en el Estudio A alcanzara una respuesta completa ($UAS7=0$) sitúa a dupilumab como una opción eficaz para aquellos que no logran el control con dosis optimizadas de antihistamínicos.

La eficacia fue consistente en los subgrupos preespecificados por edad, sexo, peso y uso basal de antihistamínicos. En la población adolescente (12 a 17 años), aunque el tamaño de la muestra fue limitado ($N=22$ en el pool total), los resultados fueron consistentes con los observados en adultos, lo que permitió la extrapolación de la indicación a este grupo etario.

El perfil de seguridad de dupilumab en UCE es consistente con el perfil de seguridad establecido del fármaco en sus otras indicaciones autorizadas. La mayoría de los AA fueron de intensidad leve o moderada.

Las reacciones en el lugar de inyección fueron los AA más frecuentes relacionados con el tratamiento, aunque su incidencia en UCE no superó las tasas observadas en otras patologías. Al igual que en dermatitis atópica, se observó una señal de conjuntivitis (1,0% en el pool de seguridad frente a 0% en placebo), pero con una incidencia y gravedad significativamente menores que las notificadas en pacientes con dermatitis atópica, lo que sugiere que la inflamación ocular podría estar mediada por factores intrínsecos de la patología de base del paciente y no solo al mecanismo de acción del fármaco.

El Estudio B formaba parte del desarrollo clínico de dupilumab en la UCE, este estudio contaba con una población diferente a la de los estudios A y C. En este Estudio B, los pacientes reclutados eran pacientes adultos y adolescentes con UCE que persistían sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos H1, y que presentaban una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia anti-IgE, lo que refleja un grupo de pacientes con mayor refractariedad. En el análisis intermedio, la diferencia de medias LS para UAS7 fue de -3,15 ($p=0,3529$) y de -1,96 para el ISS7. En consecuencia, el análisis intermedio cumplió con los criterios de futilidad preespecificados, lo cual fue comunicado a los investigadores y al público. En el análisis final, al finalizar el periodo de tratamiento (semana 24), se observó una reducción del UAS7 en ambos brazos, con una diferencia de medias LS de -5,8 a favor de dupilumab que alcanzó significancia estadística. Dada la decisión previa de detener el estudio por futilidad, se considera que no es posible revertir esta determinación ni declarar el estudio como exitoso a posteriori. A pesar de que se mantuvo el enmascaramiento, el conocimiento por parte de los pacientes sobre la declaración de futilidad podría haber introducido un sesgo en la evaluación del UAS7, comprometiendo la validez del análisis final y de los datos de seguimiento. Asimismo, esto demuestra que los resultados son altamente volátiles, variando sustancialmente con la adición de solo 25 sujetos (23% de la población total) en el análisis final vs el análisis intermedio.

El valor probatorio de los resultados del Estudio B se considera limitado, ya que no puede excluirse el sesgo. Por tanto, la evaluación de la eficacia se fundamenta primordialmente en los hallazgos de los Estudios A y C.

Esta falta de respuesta en la población refractaria a omalizumab sugiere que los mecanismos patogénicos en estos pacientes podrían diferir, posiblemente implicando vías de autoinmunidad tipo IIb (mediadas por IgG contra IgE o su receptor) donde el bloqueo de IL-4/IL-13 por dupilumab resulta insuficiente.

Los resultados observados más allá de la semana 24 sugieren que el beneficio clínico se mantiene durante el periodo de seguimiento evaluado (36 semanas), proporcionando una opción terapéutica adicional previa al uso de inmunosupresores sistémicos como la ciclosporina, que presenta un perfil de toxicidad menos favorable. No obstante, son necesarios análisis con un seguimiento más prolongado para establecer conclusiones robustas y reducir la incertidumbre en relación con la eficacia y la seguridad a largo plazo.

En relación con la pregunta PICO (esquema para formular una pregunta clínica especificando la Población de interés, la Intervención a evaluar, el Comparador y los Resultados que se van a medir) planteada en los dos estudios pivotaes, se considera que fue abordada de manera adecuada. La población incluida es representativa de la práctica clínica habitual (pacientes de 12 años o más con UCE persistente de moderada a grave); la intervención se ajusta a pautas posológicas validadas; y las variables de resultado empleadas (UAS7, ISS7 y HSS7) corresponden a instrumentos de medida estándar y clínicamente validados en esta patología.

No obstante, persisten ciertas incertidumbres, la principal se relaciona con los resultados observados en el Estudio C, en el que la magnitud del beneficio neto fue menor debido a una respuesta menos robusta en el brazo activo de dupilumab, manteniendo el brazo placebo una respuesta consistente con el Estudio A. Además, la inclusión de adolescentes fue numéricamente limitada, pero los análisis farmacocinéticos y de eficacia permitieron extrapolar los resultados obtenidos en adultos a esta subpoblación, con un nivel de certidumbre considerado aceptable.

La magnitud del beneficio clínico es estadísticamente significativa y clínicamente relevante (reducción absoluta de 10 puntos en la puntuación UAS7), superando en ambos estudios pivotaes el umbral de la diferencia mínima importante.

Dupilumab aborda una necesidad médica no cubierta al proporcionar una alternativa terapéutica biológica para pacientes que no alcanzan el control con antihistamínicos. El impacto potencial en los pacientes es elevado, dado que la resolución completa de los síntomas (UAS7=0) fue alcanzada por el 31,4% de los pacientes en el Estudio A (frente al 13,2% en placebo). Aunque no se dispone de una escala de beneficio tipo ESMO para esta patología, la consecución de una enfermedad bien controlada (UAS7 ≤ 6) en cerca del 40-45% de los sujetos tratados subraya un valor terapéutico sustancial en una patología con alto impacto en la calidad de vida.

El beneficio de dupilumab es aplicable a pacientes adultos y adolescentes (≥12 años) con UCE moderada-grave que no han recibido biológicos previos. El valor añadido radica en ofrecer una vía mecánica diferente (bloqueo de las IL 4 y 13) para el control de la inflamación tipo 2 en la urticaria.

La comparabilidad entre los estudios A y C es alta debido al uso de un protocolo maestro común. Las diferencias observadas en la magnitud del efecto se explican por la mayor heterogeneidad basal de la población en el Estudio C (niveles de IgE y presencia de angioedema). La falta de una comparación directa o indirecta con omalizumab en pacientes naïve constituye la principal laguna de evidencia para determinar la jerarquía terapéutica entre ambos biológicos. No obstante, la evidencia disponible confirma que dupilumab es superior al tratamiento convencional con antihistamínicos en pacientes que no han recibido biológicos previamente.

Omalizumab fue el primer medicamento autorizado para tratar la UCE en adultos y niños mayores de 12 años que no responden adecuadamente al tratamiento con antihistamínicos. La evaluación de la eficacia y seguridad de omalizumab en esta indicación se sustenta en un programa de desarrollo clínico compuesto principalmente por tres estudios pivotaes de fase III: Q4881g (ASTERIA I), Q4882g (ASTERIA II) y Q4883g (GLACIAL). Los estudios ASTERIA I y ASTERIA II evaluaron las dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg frente a placebo en pacientes refractarios a dosis aprobadas de antihistamínicos H1. Por su parte, el estudio ASTERIA III evaluó exclusivamente la dosis de 300 mg en una población con enfermedad más grave, refractaria a antihistamínicos H1 (hasta cuatro veces la dosis aprobada) en combinación con antihistamínicos H2 y/o antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRAs).

En los tres estudios pivotaes, la dosis de 300 mg demostró una eficacia superior y estadísticamente significativa en la variable principal: el cambio desde el inicio en la puntuación de gravedad del prurito semanal (ISS) a la semana 12. Las

diferencias de medias por mínimos cuadrados frente a placebo fueron de -5,80 (ASTERIA I), -4,81 (ASTERIA II) y -4,52 (ASTERIA III). Aunque la dosis de 150 mg alcanzó significancia estadística en los estudios ASTERIA I y ASTERIA II, la magnitud del efecto (diferencias de -2,95 y -3,04 respectivamente) no alcanzó la Diferencia Mínima Importante (MID, por sus siglas en inglés), establecida en el rango de 4,5 a 5,0 puntos. Esto fundamentó la decisión de recomendar únicamente la dosis de 300 mg, ya que asegura la máxima eficacia sin riesgos de seguridad adicionales (17).

En cuanto a las variables secundarias y control de síntomas: el angioedema, presente en aproximadamente el 40-50% de los pacientes al inicio, la dosis de 300 mg mostró un aumento significativo en la proporción de días libres de angioedema entre las semanas 4 y 12 (91-96% de días libres) en comparación con placebo. En términos de respuesta completa, definida como una puntuación de actividad de urticaria semanal (UAS7) de 0, la dosis de 300 mg logró tasas de respuesta del 33,7% al 44,3% a la semana 12, siendo significativamente superior a placebo y a las dosis inferiores (17).

En adolescentes (12-17 años), aunque el subgrupo fue pequeño (n=39), el análisis de los datos demostró una magnitud de respuesta similar a la población adulta, con una reducción media del ISS de 8,25 a la semana 12 en el grupo de 300 mg. Asimismo, el análisis PK/PD en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) no reveló diferencias clínicamente significativas que justifiquen un ajuste de dosis (17).

La seguridad de omalizumab en el tratamiento de la UCE se evaluó en una base de datos de 975 pacientes en los estudios de fase III. El perfil de seguridad observado fue consistente con el ya caracterizado para omalizumab en asma alérgica, sin que se detectaran nuevas señales de seguridad. No se observó una relación dosis-respuesta clara para la mayoría de los AA, ni un aumento de AA graves correlacionado con mayores concentraciones séricas del fármaco.

Los AA más frecuentes fueron nasofaringitis, cefalea y sinusitis. Se observó que la cefalea fue más frecuente en los grupos de omalizumab 150 mg y 300 mg (12,6% y 6,3% respectivamente) en comparación con placebo (2,9%) en el análisis de seguridad central a 12 semanas (17).

Se ha localizado un Metaanálisis en Red (NMA, por sus siglas en inglés) en UCE en el que se incluye a dupilumab. El objetivo principal del NMA fue comparar la eficacia relativa de tres terapias avanzadas: omalizumab (estándar actual), dupilumab (biológico anti-IL4/13) y remibrutinib (inhibidor de BTK) en el tratamiento de la UCE. La población incluida en los estudios evaluados son adultos y niños con una carga de enfermedad grave con un UAS7 medio de $30,3 \pm 3,8$ y un índice de calidad de vida (DLQI) $13,4 \pm 1,6$ (18).

Se incluyeron 15 estudios con un total de 4.913 pacientes. La red de comparaciones evaluó las siguientes intervenciones versus placebo:

- Omalizumab: 75 mg, 150 mg y 300 mg C4S.
- Dupilumab: 300 mg C2S.
- Remibrutinib: 25 mg dos veces al día (BID).

Se realizó un NMA frecuentista de efectos aleatorios. Este enfoque es adecuado para combinar evidencia directa e indirecta asumiendo heterogeneidad entre los estudios.

Se evaluaron dos puntos temporales clave: Semana 12 y Semana 24.

- Variables continuas (Diferencia de Medias - MD): Cambio desde el inicio en UAS7, Itch Severity Score (ISS7) y DLQI.
- Variables dicotómicas (Odds Ratio - OR):
 - Control de la enfermedad (UAS7 ≤ 6).
 - Remisión completa de síntomas (UAS7 = 0).
 - Sin impacto en calidad de vida (DLQI 0/1).

La evaluación de sesgo y certeza se realizó siguiendo las metodologías GRADE y Cochrane RoB2. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane RoB2, observándose que el 53,3 % de los estudios presentaban bajo riesgo de sesgo, mientras que el 46,7 % restante mostraba "algunas preocupaciones". La certeza de la evidencia se determinó aplicando la metodología GRADE para calificar la confianza en las estimaciones de efecto. Adicionalmente, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para evaluar la intransitividad y se realizaron análisis de subgrupos basados en el riesgo de sesgo y en la imputación de datos, sin encontrar efectos de modificación significativos.

El análisis de la eficacia relativa en la reducción de la actividad de la enfermedad, cuantificada mediante el cambio en la puntuación UAS7 respecto al placebo, identificó a omalizumab 300 mg administrado C4S como la intervención con mayor magnitud de efecto. Se observó una diferencia de medias (DM) de -10,04 (IC 95%: -11,15 a -8,94) en la semana 12, cifra que se mantuvo estable a largo plazo con una DM de -10,38 (IC 95%: -14,24; -6,52) en la semana 24. Desde una perspectiva de relevancia clínica, es fundamental destacar que omalizumab 300 mg fue el único tratamiento que logró superar el umbral de la MCID para la urticaria crónica estimada entre 9,5 y 10,5 puntos en ambos puntos temporales de evaluación.

Por otro lado, dupilumab 300 mg C2S mostró un perfil de acción diferida. En la evaluación inicial a las 12 semanas, la reducción del UAS7 fue de -5,00 puntos (IC 95%: -9,43 a -0,57), inferior a la observada con las otras terapias (incluido remibrutinib 25 BID). No obstante, se evidenció una mejoría progresiva con el tiempo, alcanzando una reducción de -7,43 puntos (IC 95%: -11,25; -3,60) hacia la semana 24. Este patrón sugiere una eficacia tardía, aunque las reducciones puntuales tampoco alcanzaron la MCID establecida para la patología. Finalmente, las dosis inferiores de omalizumab (75 mg y 150 mg), aunque mostraron beneficios modestos a las 12 semanas, no lograron sostener una eficacia estadísticamente significativa o clínicamente relevante hacia la semana 24, perdiendo durabilidad en el control de la enfermedad.

El NMA no está exento de limitaciones, no incluyó análisis de seguridad ni AA. Esto es una carencia mayor para una correcta evaluación relativa integral, impidiendo evaluar el balance beneficio-riesgo relativo. El inicio de acción lento de dupilumab sugiere que evaluar la eficacia a las 12 semanas (punto de corte habitual para omalizumab) puede subestimar su beneficio real. La red es escasa, con pocos estudios para remibrutinib y dupilumab frente a una gran cantidad de datos para omalizumab. Las estimaciones de omalizumab son más precisas (IC más estrechos) debido al mayor tamaño muestral, lo que podría influir en los resultados comparativos. El análisis mezcla poblaciones naïve (sin tratamiento previo) y refractarias a biológicos. Se menciona que un brazo del estudio de dupilumab incluyó solo pacientes refractarios a omalizumab, mientras que los datos de remibrutinib incluyen una mezcla. El NMA no estratifica por historia de tratamiento previo, lo que diluye el posicionamiento en segunda o tercera línea.

Aunque los resultados de este NMA sugieren que omalizumab podría ser más eficaz que dupilumab (dado que remibrutinib no está autorizado en Europa), estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Es necesario disponer de comparaciones directas y de datos de vida real a largo plazo, especialmente considerando que aproximadamente un 30 % de los pacientes presentan refractariedad al tratamiento con omalizumab. (19).

Conclusión

Dupilumab ha sido autorizado para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (a partir de los 12 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE.

La evidencia clínica derivada de los estudios pivotaes A y C demuestra que dupilumab, añadido al tratamiento estándar, proporciona una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la actividad de la enfermedad, medida a través de las escalas UAS7, ISS7 y HSS7, logrando el control de la sintomatología en una proporción superior de pacientes frente a placebo.

En el Estudio A, la reducción de la puntuación de UAS7 en la semana 24 fue de -20,53 puntos con dupilumab frente a -12,00 con placebo (diferencia: -8,53; $p=0,0003$); por su parte, el Estudio C confirmó esta superioridad con una reducción del UAS7 de -15,86 frente a -11,21 en el brazo control (diferencia: -4,65; $p=0,0226$). Estos resultados se complementan con un perfil de seguridad favorable, caracterizado por reacciones leves o moderadas en el lugar de la inyección y una baja incidencia de conjuntivitis (1,0%), consistente con la experiencia previa del fármaco en otras indicaciones.

Actualmente, no se dispone de estudios comparativos directos frente a omalizumab en el contexto de pacientes naïve a los biológicos anti-IgE, y la evidencia se limita a un único NMA, el cual presenta ciertas limitaciones previamente descritas. Por ello, no es posible establecer de forma concluyente la superioridad o inferioridad de dupilumab frente a omalizumab en este contexto.

El valor clínico del medicamento reside en ofrecer una alternativa basada en un mecanismo de acción diferenciado (bloqueo de IL-4/IL-13) para pacientes con una alta carga de enfermedad. No obstante, la evidencia del estudio de soporte B muestra una ausencia de beneficio clínico en pacientes refractarios o intolerantes a omalizumab, lo que introduce una incertidumbre relevante sobre su utilidad en ese subgrupo específico y delimita su ámbito de aplicación. El tratamiento debe individualizarse según el endotipo de UCE (autoimmune, tipo 2b, IgE baja) y comorbilidades, ya que la respuesta varía según los mecanismos patogénicos.

En conclusión, dupilumab se posiciona como una opción terapéutica junto a omalizumab para el tratamiento de la UCE de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (≥ 12 años) con respuesta inadecuada a dosis optimizadas de antihistamínicos H1 y que no han recibido tratamiento previo anti-IgE.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Asociación española de pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Dupilumab	Omalizumab
Presentación	La forma farmacéutica es solución inyectable (200 mg solución inyectable en jeringa precargada y 200 mg solución inyectable en pluma precargada).	La forma farmacéutica es solución inyectable (75/150/300 mg solución inyectable en jeringa precargada y 75/150/300 mg solución inyectable en pluma precargada).
Posología	La administración de dupilumab comienza con una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento cada dos semanas (C2S). En adultos, la pauta consiste en una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) y un seguimiento de 300 mg C2S. Para adolescentes de 12 a 17 años, la dosis se ajusta según el peso corporal: aquellos con un peso entre 30 kg y menos de 60 kg deben recibir 400 mg iniciales (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg C2S, mientras que los adolescentes que pesan 60 kg o más siguen el mismo régimen que los adultos, con 600 mg de inicio y 300 mg C2S.	La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea C4S. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o como dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes (a partir de los 12 años), con respuesta inadecuada a los antihistamínicos H1 y que no han recibido terapia previa anti-IgE para la UCE.	Indicado como tratamiento adicional, para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H1.
Efectos adversos	<p>Frecuentes: Conjuntivitis*, herpes oral*, eosinofilia, conjuntivitis alérgica, artralgia, reacciones en el lugar de inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor, hinchazón y hematomas)</p> <p>* los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica</p>	<p>Muy frecuentes: Pirexia</p> <p>Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal superior, artralgia, reacciones en la zona de inyección tales como tumefacción, eritema, dolor, prurito</p>

Tabla A2. Resultados de las variables primaria y secundarias del Estudio A

	Placebo (N=68) ^a	Dupilumab (N=70) ^a	Diferencia (IC95%) para Dupilumab vs. Placebo ^b	Valor P ^c
Variable principal				
Cambio desde el inicio en UAS7 a la Semana 24	-12,00 (1,81)	-20,53 (1,76)	-8,53 (-13,16; -3,90)	0,0003
Variables secundarias				
Cambio desde el inicio en ISS7 a la semana 24	-6,01 (0,94)	-10,24 (0,91)	-4,23 (-6,63; -1,84)	0,0005
Proporción de participantes con UAS7 ≤ 6 a la semana 24	16 (23,5)	32 (45,7)	2,848 (1,301; 6,234)	0,0075
Proporción de participantes con UAS7 = 0 a la semana 24	9 (13,2)	22 (31,4)	2,908 (1,173; 7,209)	0,0199
Cambio desde el inicio en HSS7 a la semana 24	-5,90 (0,93)	-10,28 (0,91)	-4,38 (-6,78; -1,98)	0,0003
Cambio desde el inicio en ISS7 a la semana 12	-6,01 (0,85)	-8,37 (0,84)	-2,37 (-4,60; -0,13)	0,0377
Cambio desde el inicio en UAS7 a la semana 12	-11,79 (1,64)	-16,81 (1,62)	-5,02 (-9,32; -0,72)	0,0223
Proporción de participantes con UAS7 ≤ 6 a la semana 12	12 (17,6)	24 (34,3)	2,645 (1,154; 6,061)	0,0215
Proporción de participantes con respuesta MID (ISS7 ≥ 5) a la semana 24	29 (42,6)	51 (72,9)	3,413 (1,596; 7,299)	0,0014
Proporción de participantes con respuesta MID (ISS7 ≥ 5) a la semana 12	36 (52,9)	49 (70,0)	1,872 (0,893; 3,923)	0,0971
Cambio desde el inicio en HSS7 a la semana 12	-5,69 (0,83)	-8,39 (0,83)	-2,70 (-4,90; -0,50)	0,0160
Proporción de participantes con UAS7 = 0 a la semana 12	6 (8,8)	11 (15,7)	1,970 (0,676; 5,743)	0,2152
Cambio desde el inicio en UCT a la semana 24	4,88 (0,61)	7,71 (0,59)	2,84 (1,27; 4,40)	0,0004

Cambio desde el inicio en UCT a la semana 12	4,62 (0,57)	6,48 (0,57)	1,86 (0,35; 3,36)	0,0155
---	-------------	-------------	-------------------	--------

CMH: Cochran-Mantel Haenszel.

ISS7: Puntuación de gravedad del picor en 7 días (0-21).

UAS7: Puntuación de actividad de la urticaria en 7 días (0-42).

HSS7: Puntuación de gravedad de los habones en 7 días (0-21).

UCT: Prueba de control de la urticaria (0-16).

MID: Diferencia mínima importante.

a: Los valores presentados son el cambio medio por mínimos cuadrados (LS mean) desde el inicio para variables continuas y número y porcentaje de respondedores para variables binarias.

b: La diferencia es la diferencia de medias por mínimos cuadrados para variables continuas y el Odds Ratio de CMH para variables binarias.

c: Todos los valores en negrita son estadísticamente significativos según el procedimiento de prueba jerárquica.

Tabla A3. Resultados del Estudio A en niños y adolescentes (población ITT)

Participante	Grupo de intervención	Edad (años)/ Sexo / Peso	Momento de evaluación	ISS7	HSS7	UAS7	AAS7	UCT
Adolescentes								
	Placebo	16/M/97	Basal	13	8	21	8	5
			Semana 12	0	0	0	0	14
			Semana 24	0	0	0	0	15
	Placebo	12/F/67,4	Basal	18	18	36	0	7
			Semana 12	17,5	12,83	30,33	0	9
	Dupilumab 200 mg C2S	17/F/57	Basal	14	13	27	0	4
			Semana 12	0	0	0	0	12
			Semana 24	0	0	0	0	11
	Dupilumab 300 mg C2S	12/F/60,2	Basal	20	20	40	0	5
			Semana 12	18,67	19,83	38,5	0	10
			Semana 24	7 ^b	7 ^b	14 ^b	0 ^b	13
Niños								
		8/M/32,5	Basal	8	8	16	0	2

	Dupilumab 200 mg C2S		Semana 12	7	7	14	0	2
	Dupilumab 200 mg C2S	10/F/55,7	Basal	14	17	31	9	10
			Semana 6 ^c	7	21	28	0	-

ISS7: Puntuación de la gravedad del prurito durante 7 días (0-21).

HSS7: Puntuación de la gravedad de los habones durante 7 días (0-21).

UAS7: Puntuación de la actividad de la urticaria durante 7 días (0-42).

AAS7: Puntuación de la actividad del angioedema durante 7 días (0-105).

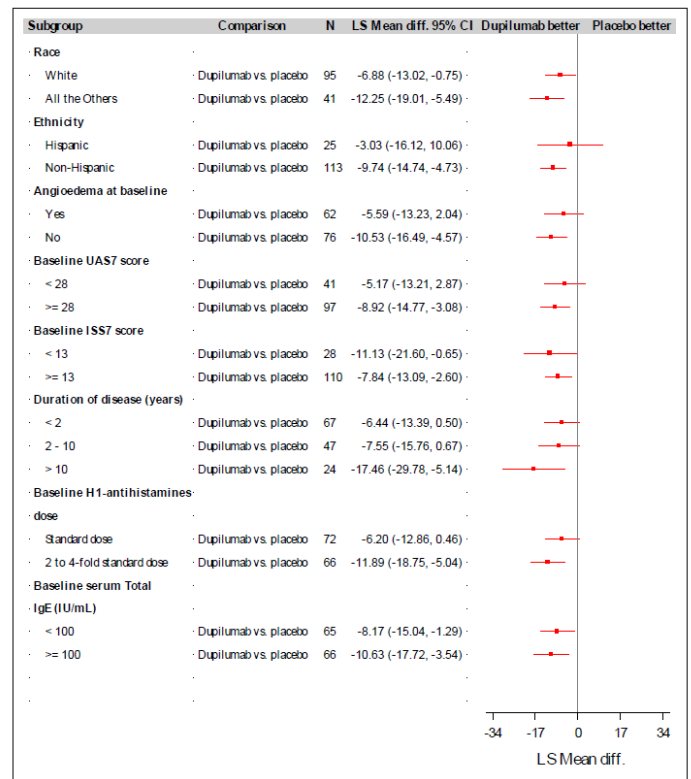
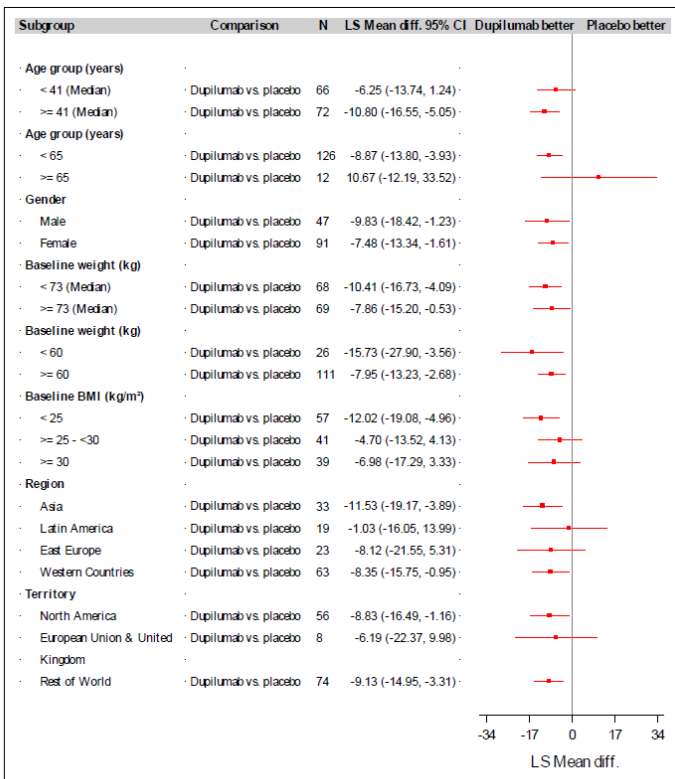
UCT: Prueba de control de la urticaria (0-16).

a: M=Masculino, F=Femenino.

b: Evaluación realizada después de la fecha de finalización de la intervención del estudio.

c: El participante suspendió el producto en investigación (IMP) después de la semana 4 y recibió terapia de rescate durante la semana anterior a la visita final del estudio (semana 7).

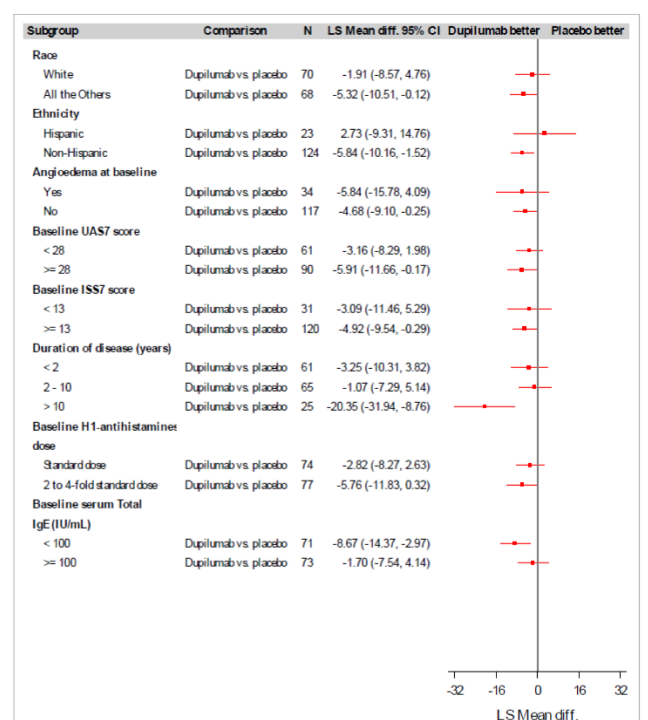
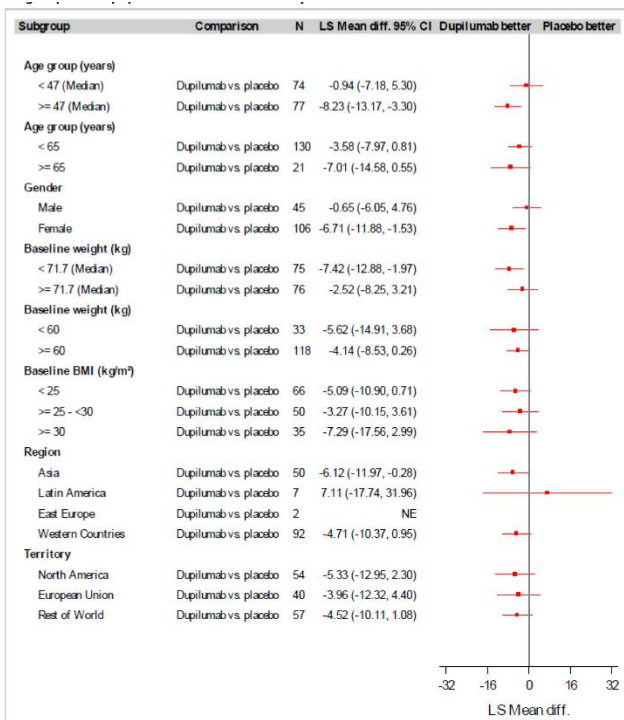
Figura A1. Figura del efecto del tratamiento sobre el cambio respecto al valor basal en UAS7 en la semana 24 por subgrupos – población ITT – Estudio EFC16461 A)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uss7_wk24_1_i_g_1.rtf (14SEP2022 4:04)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uss7_wk24_2_i_g_1.rtf (14SEP2022 4:04)

Figura A2. Figura del efecto del tratamiento sobre el cambio respecto al valor basal en UAS7 en la semana 24 por subgrupos – población ITT – Estudio EFC16461 C)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_C1/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uss7_wk24_1_i_g_1.rtf (05SEP2024 11:25)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_C1/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uss7_wk24_1_i_g_1.rtf (05SEP2024 11:25)

Tabla A4. Resultados de las variables primaria y secundarias del Estudio C

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)	Diferencia (IC95%) para Dupilumab vs. Placebo	Valor P
Variable principal				
Cambio desde el inicio en UAS7 a la Semana 24	-11,21 (2,65)	-15,86 (2,66)	-4,65 (-8,65; -0,65)	0,0226
Variables secundaria clave				
Cambio desde el inicio en ISS7 a la semana 24	-6,10 (1,40)	-8,64 (1,41)	-2,54 (-4,65; -0,43)	0,0184
Variables secundarias				
Cambio desde el inicio en HSS7 a la semana 24	-5,11 (1,31)	-7,27 (1,32)	-2,17 (-4,15; -0,19)	0,0316
Proporción de participantes con respuesta MID (ISS7 ≥ 5) a la semana 24	40 (51,9)	52 (70,3)	2,507 (1,231; 5,107)	0,0109
Proporción de participantes con UAS7 ≤ 6 a la semana 24	18 (23,4)	30 (40,5)	3,137 (1,371; 7,176)	0,0045
Proporción de participantes con UAS7 = 0 a la semana 24	14 (18,2)	22 (29,7)	2,677 (1,127; 6,359)	0,0187
Cambio desde el inicio en UCT a la semana 24	4,16 (0,94)	5,09 (0,95)	0,93 (-0,48; 2,34)	0,1940

Referencias

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734-766.
2. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. Chronic Spontaneous Urticaria: A Review. *JAMA*. 2024 Nov 5;332(17):1464-1477.
3. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, Xiang YK, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun;149(6):1819-1831.
4. Greiner B, Nicks S, Adame M, McCracken J. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Dec;63(3):381-389.
5. Lang DM. Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):824-831.
6. Balp MM, Krupsky K, Gupta S, Lienhard C, Kohli RK, Patil D, et al. Prevalence, treatment and burden of chronic spontaneous urticaria in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Oct;39(10):1806-1817.
7. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, Zuberbier T, Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):423-432.
8. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317-30.
9. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct;79(4):617-633.
10. Ficha técnica dupilumab (Dupixent®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_es.pdf [Acceso diciembre 2025]
11. Informe EPAR (Dupixent®). Procedure No. EMEA/H/C/004390/EMAVR0000257461 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupilumab-vr-0000257461-epar-assessment-report_en.pdf [Acceso diciembre 2025]
12. Master Protocol of Three Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center, Parallel-group Studies of Dupilumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine Treatment in Patients naïve to Omalizumab and in Patients Who Are Intolerant or Incomplete Responders to Omalizumab. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04180488> [Acceso diciembre 2025]
13. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, Abraham I, Lee CS. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019 Jan 1;155(1):29-38.
14. Soegiharto R, Alizadeh Aghdam M, Sørensen JA, van Lindonk E, Bulut Demir F, Porras NM, et al. Multinational Drug Survival Study of Omalizumab in Patients With Chronic Urticaria and Potential Predictors for Discontinuation. *JAMA Dermatol*. 2024 Sep 1;160(9):927-935. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.2056. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2024 Nov 1;160(11):1257.
15. Calzari P, Chieí Gallo A, Barei F, Bono E, Cugno M, Marzano AV, Ferrucci SM. Omalizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Adults and Adolescents: An Eight-Year Real-Life Experience. *J Clin Med*. 2024 Sep 21;13(18):5610.
16. Yegin Katran Z, Bulut İ, Salman A. Low Total IgE Predicts Non-Response to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: A 10-Year Real-Life Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025 Aug 26:1-11.
17. Informe EPAR omalizumab (Xolair-H-C-606-P46-0048 : EPAR - Assessment report). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xolair-h-c-606-p46-0048-epar-assessment-report_en.pdf [Acceso enero 2026]
18. Xiong G, Rayner DG, Kim L, Mahmood S, Yu T, Abu-Hilal M. Comparative efficacy of omalizumab, dupilumab, and remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: a network meta-analysis of randomized control trials. *J Dermatolog Treat*. 2025 Dec;36(1):2580374.
19. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1742-1750.e4.

