

Eficacia que se mantiene, barrera que se fortalece: el viaje prolongado con dupilumab

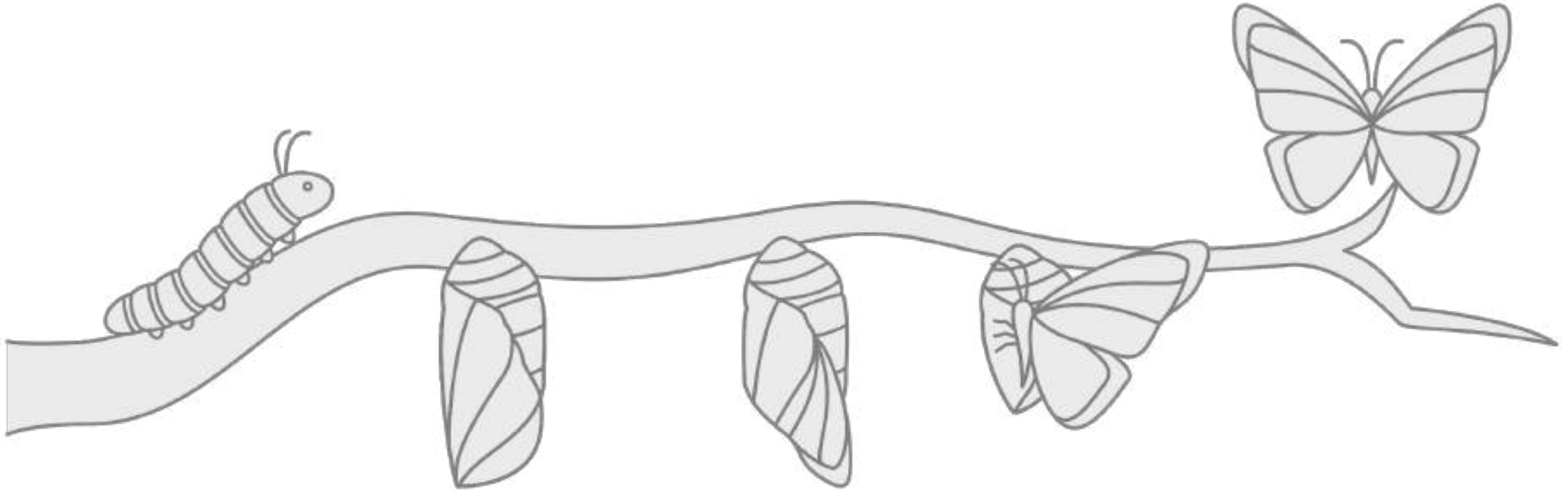


- Dr. Javier Arellano Lorca
- Dermatólogo - Venereólogo
- Profesor Asociado Departamento de Dermatología Universidad de Chile
Jefe de Dermatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán
- Coordinador del grupo de Dermatitis Atópica SOCHIDERM
- Research Fellow DA/Inmunodermatología CHU Rennes, FR
- MCE Epidermiología PUC
- MSc Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Universidad de Barcelona
- javierarlo@uchile.cl

Conflicto de intereses

- **Conflictos de interés:**

Speaker, advisory board y/o investigador para Abbvie, Amgen, BMS, Boehringer, Galderma, Janssen, La Roche-Posay/L'Oréal, Novartis, Pfizer, Sanofi, Tecnofarma/Lilly y TEVA.



DA Activa

Prurito, brotes e inflamación

Control de síntomas

Alivio de la picazón y la inflamación

Mantenimiento de la piel

Estabilización de la piel a largo plazo

Reducción de medicamentos

Menos necesidad de tratamientos

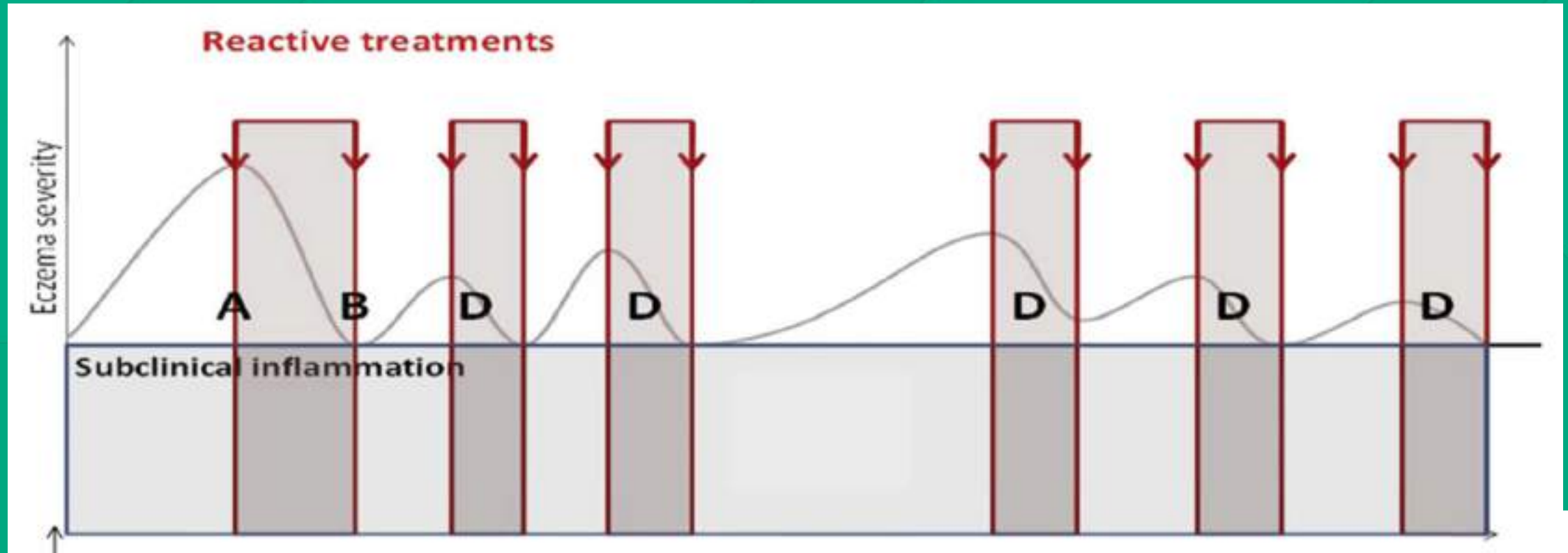
Remisión

Períodos sin tratamiento



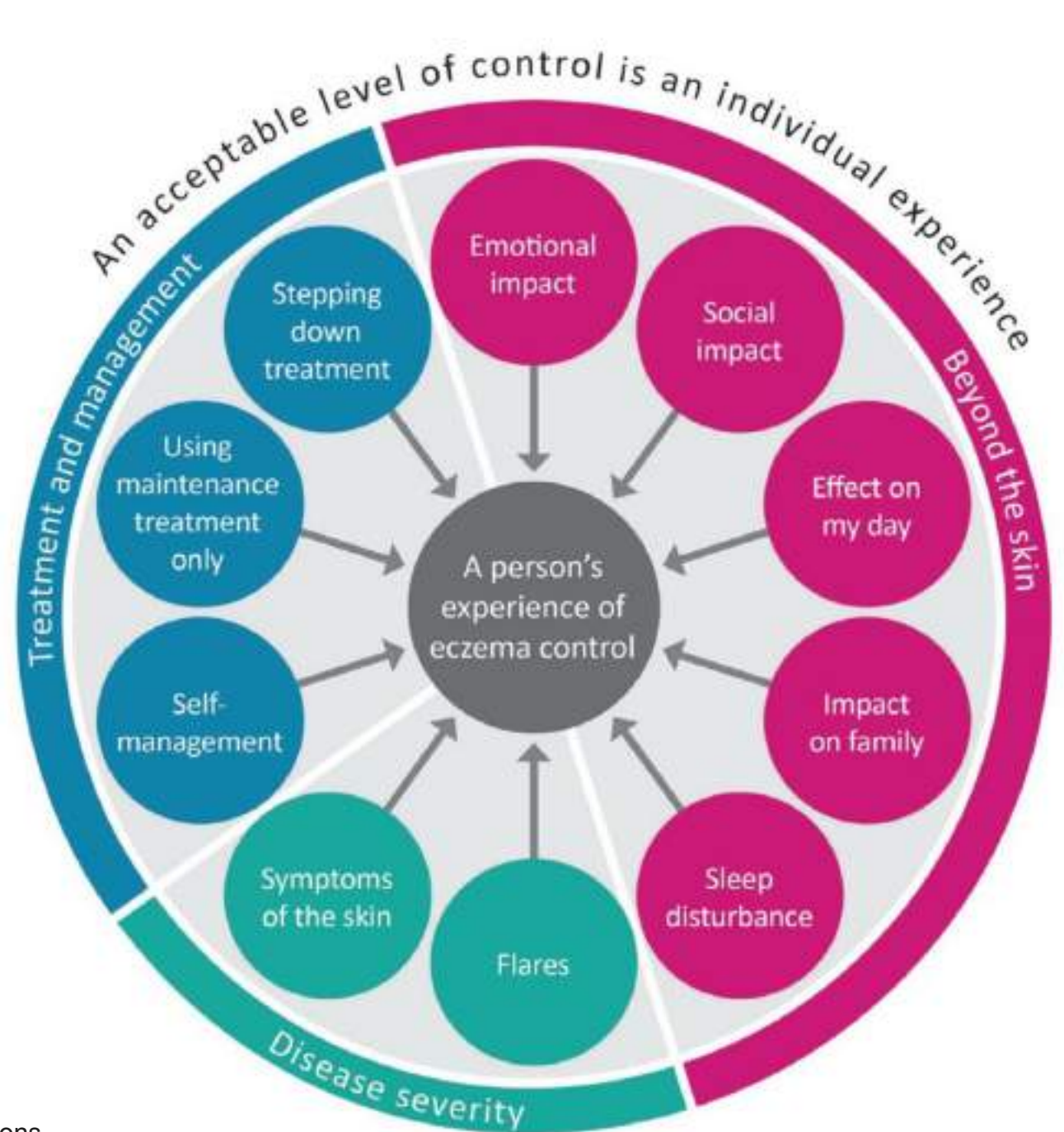
Naturaleza Crónica y Control a Largo Plazo (CLP)

- DA: enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, con brotes y remisiones.
- El CLP es un desenlace clave recién incorporado en ensayos clínicos.
 - Problema con estudios antiguos: mayoría ≤ 6 semanas
 - Insuficientes para reflejar cronicidad.
- Necesidad de estudios más largos \rightarrow medir sostenibilidad del control.



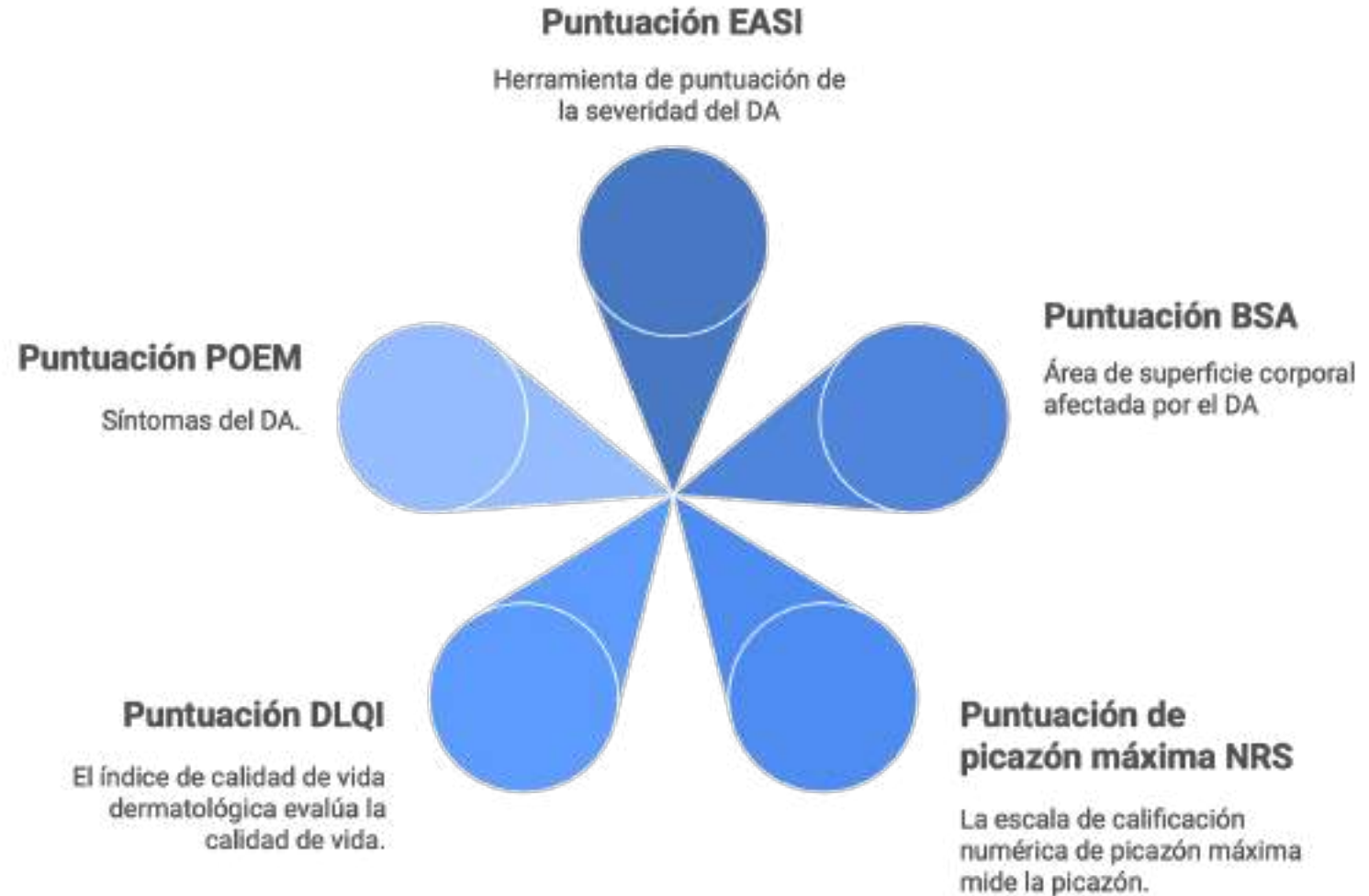
Definición de Brote y CLP

- Falta de consenso:
 - Hasta 22 definiciones distintas de “brote”, ninguna válida ni confiable.
- Perspectiva del paciente: pérdida de control, cambios desde lo “normal” y carga emocional.
- Grupo HOME: propone CLP como resultado central



Limitaciones actuales - CLP

- Escasez de herramientas integrales en DA.
- Ninguna mide control integral y prolongado.
- Crece la demanda de nuevas herramientas/biomarcadores.
- Actualidad: demasiado amplias/diversas → difícil aplicación en consultas.



Como medirlo?

- Nuevas herramientas multidimensionales:
 - RECAP (Recap of Atopic Eczema).
 - ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool).
- Recomendadas por HOME: rápidas, validadas y gratuitas
 - Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME)



Como medirlo?



1. En los últimos 7 días, ¿cómo ha estado su eczema (dermatitis)?

Muy bien	Bien	Regular	Mal	Muy mal
----------	------	---------	-----	---------

2. A lo largo de los últimos 7 días, ¿cuántos días le ha picado la piel debido a su eczema (dermatitis)?

Ninguno	1-2 días	3-4 días	5-6 días	Todos los días
---------	----------	----------	----------	----------------

3. A lo largo de los últimos 7 días, ¿cuántos días le ha picado MUCHO la piel por su eczema (dermatitis)?

Ninguno	1-2 días	3-4 días	5-6 días	Todos los días
---------	----------	----------	----------	----------------

4. A lo largo de los últimos 7 días, ¿Cuánto se ha alterado su sueño debido su eczema (dermatitis)?

Nada	Un poco	Bastante	Un montón	Muchísimo
------	---------	----------	-----------	-----------

5. A lo largo de los últimos 7 días, ¿Cuánto ha alterado su eczema (dermatitis) sus actividades diarias?

Nada	Un poco	Bastante	Un montón	Muchísimo
------	---------	----------	-----------	-----------

6. A lo largo de los últimos 7 días, ¿cuántos días su eczema (dermatitis) ha afectado a cómo se siente?

Ninguno	1-2 días	3-4 días	5-6 días	Todos los días
---------	----------	----------	----------	----------------

7. A lo largo de los últimos 7 días, ¿cómo de aceptable ha sido su eczema (dermatitis)?

Totalmente aceptable	Muy aceptable	Bastante aceptable	Poco aceptable	Nada en absoluto.
----------------------	---------------	--------------------	----------------	-------------------

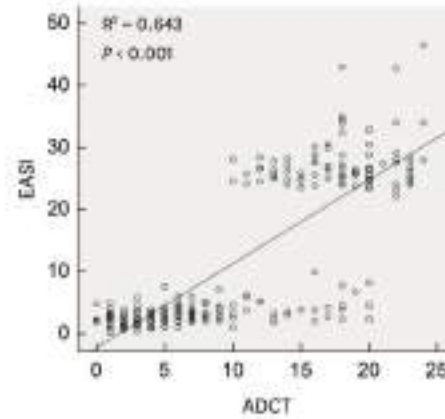
Como medirlo?



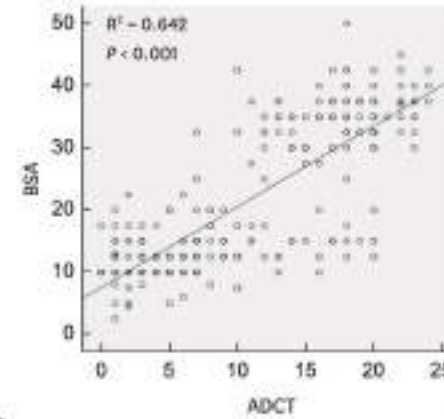
Fecha: <input type="text"/>						Anote sus puntos para cada pregunta en las casillas grises
1. Durante la última semana, ¿cómo calificaría los síntomas relacionados con el eczema (por ejemplo, picazón, piel seca, erupción)?	(Ningún dolor) 0 puntos	(Leves) 1 punto	(Moderados) 2 puntos	(Graves) 3 puntos	(Muy severos) 4 puntos	
2. Durante la última semana, ¿cuántos días tuvo episodios intensos de picazón debido a su eczema?	(Ninguno) 0 puntos	(1 a 2 días) 1 punto	(3 a 4 días) 2 puntos	(5 a 6 días) 3 puntos	(Todos los días) 4 puntos	
3. Durante la última semana, ¿qué tanto le ha molestado su eczema?	(Para nada) 0 puntos	(Un poco) 1 punto	(Más o menos) 2 puntos	(Mucho) 3 puntos	(Demasiado) 4 puntos	
4. Durante la última semana, ¿cuántas noches tuvo problemas para quedarse o permanecer dormido/a debido a su eczema?	(Ninguna noche) 0 puntos	(1 a 2 noches) 1 punto	(3 a 4 noches) 2 puntos	(5 a 6 noches) 3 puntos	(Todas las noches) 4 puntos	
5. Durante la última semana, ¿en qué medida el eczema afectó sus actividades diarias?	(Para nada) 0 puntos	(Un poco) 1 punto	(Más o menos) 2 puntos	(Mucho) 3 puntos	(Demasiado) 4 puntos	
6. Durante la última semana, ¿cuánto afectó su eczema su estado de ánimo o emocional?	(Para nada) 0 puntos	(Un poco) 1 punto	(Más o menos) 2 puntos	(Mucho) 3 puntos	(Demasiado) 4 puntos	
La suma de los puntos = Su puntaje total del ADCT:						

Correlacion con otras Herramientas

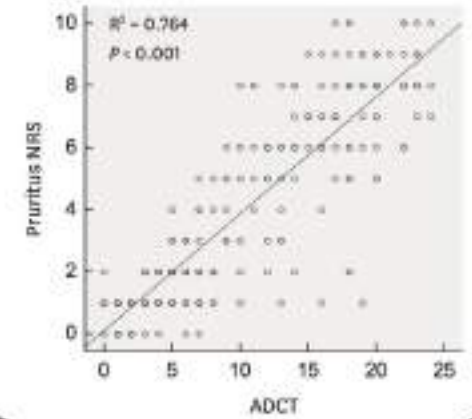
- **Validez del ADCT**
- Alta correlación con EASI, BSA, DLQI, Pruritus NRS y POEM ($r \approx 0,64-0,76$; $p < 0,001$).
- Concordancia con **EASI 90**, indicador de alto control.



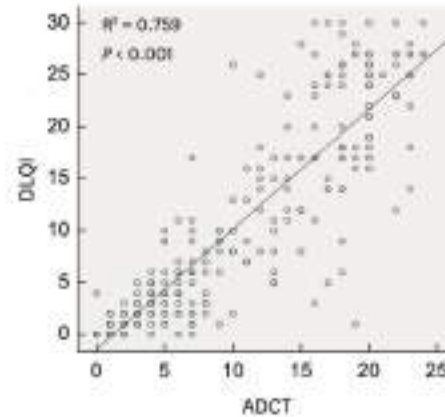
A



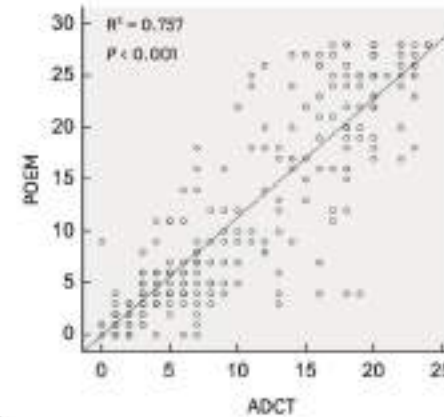
B



C



D



E

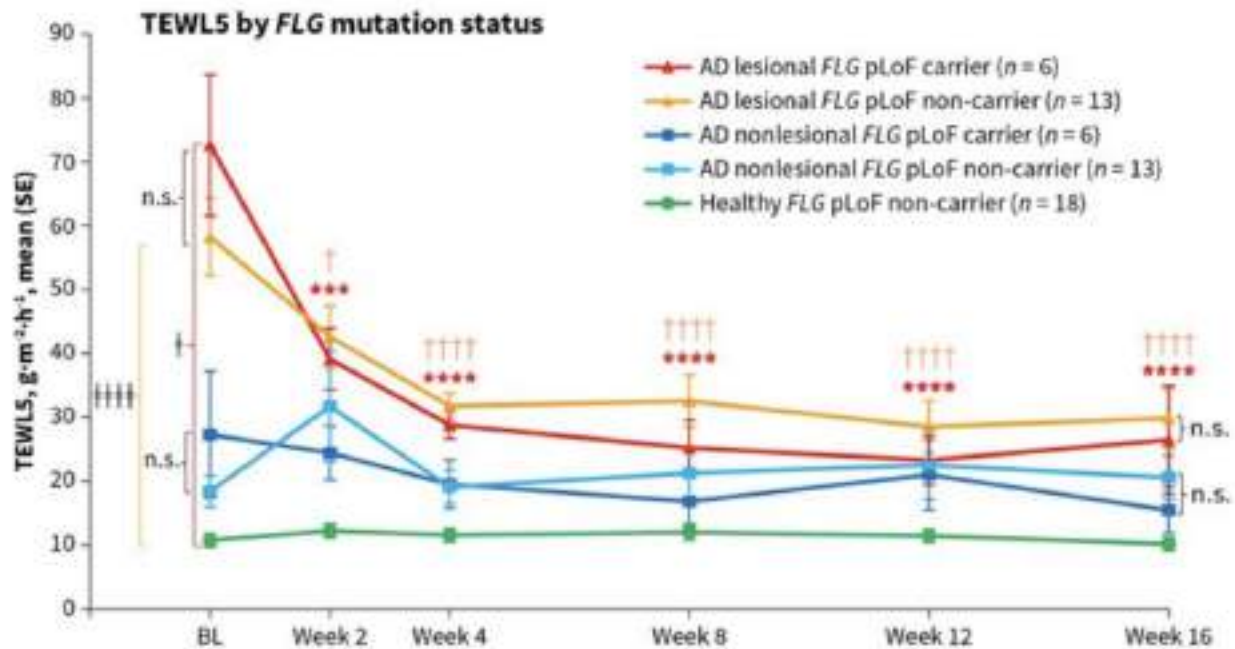
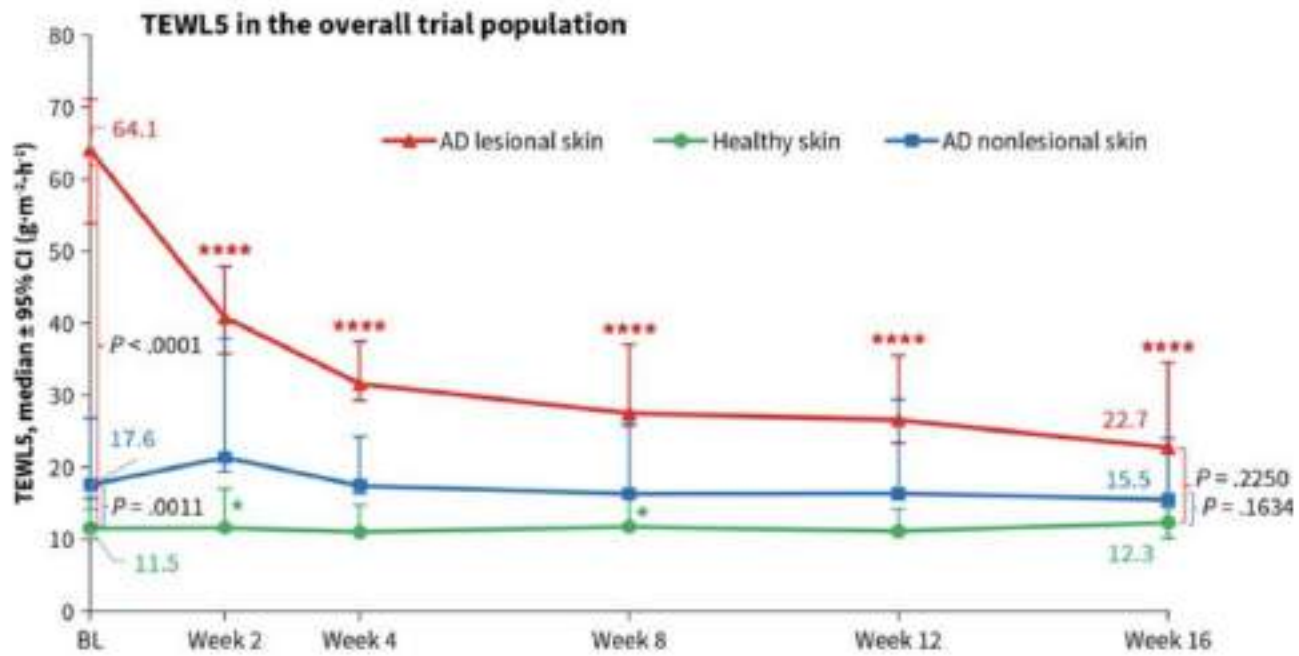
Biologicos y CLP



Barrera y DA

- En dermatitis atópica (DA) hay disfunción de barrera con aumento de pérdida transepidérmica de agua (TEWL) tanto en piel lesional como no lesional.
 - Esto se asocia a inflamación subclínica persistente y curso crónico–recurrente.
 - Pacientes con mutaciones de filagrina (FLG pLoF) tienen TEWL más marcado.



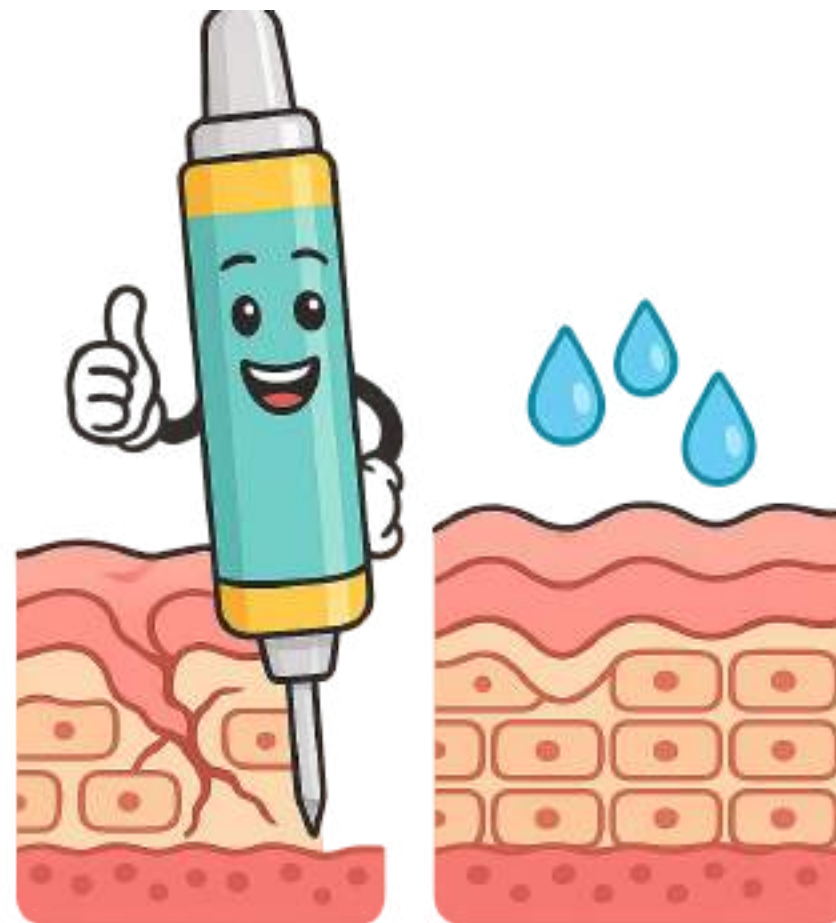


Piel lesionada DA: TEWL alto al inicio, mejora marcada con dupilumab
Piel no lesionada y sana: se mantienen estables, sin cambios relevantes.
FLG: tanto portadores como no portadores mejoran; diferencias iniciales tienden a desaparecer.

Dupilumab treatment restores lesional and nonlesional skin barrier function in adults and adolescents with atopic dermatitis irrespective of the filaggrin genotype: Results from an open-label, healthy-control-matched, phase 4 clinical study (BALISTAD). J Am Acad Dermatol. 2025 May;92(5):1132-1136.

Estudio BALISTAD

- Dupilumab restaura la fisiología de barrera en piel lesional y no lesional en DA moderada-severa.
- El efecto es independiente del estado de filagrina.
- Apoya un perfil potencial modificador de la enfermedad para dupilumab.

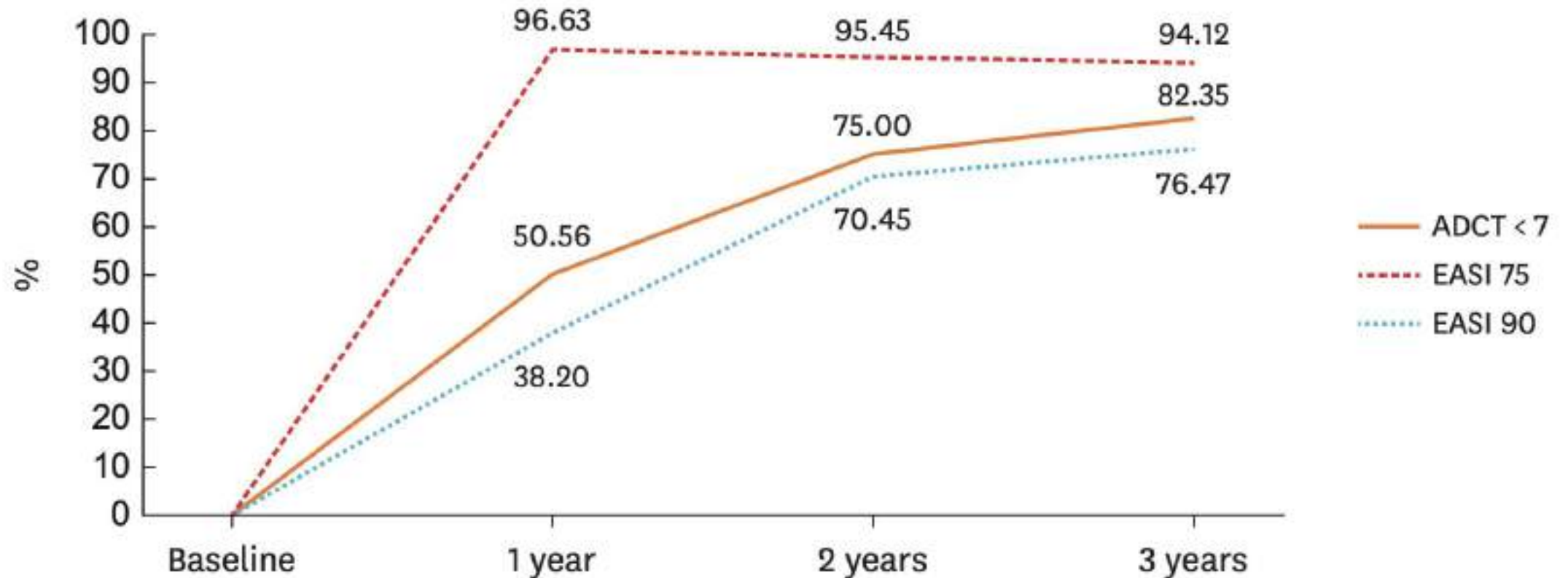


Dupilumab treatment restores lesional and nonlesional skin barrier function in adults and adolescents with atopic dermatitis irrespective of the filaggrin genotype: Results from an open-label, healthy-control-matched, phase 4 clinical study (BALISTAD). J Am Acad Dermatol. 2025 May;92(5):1132-1136.

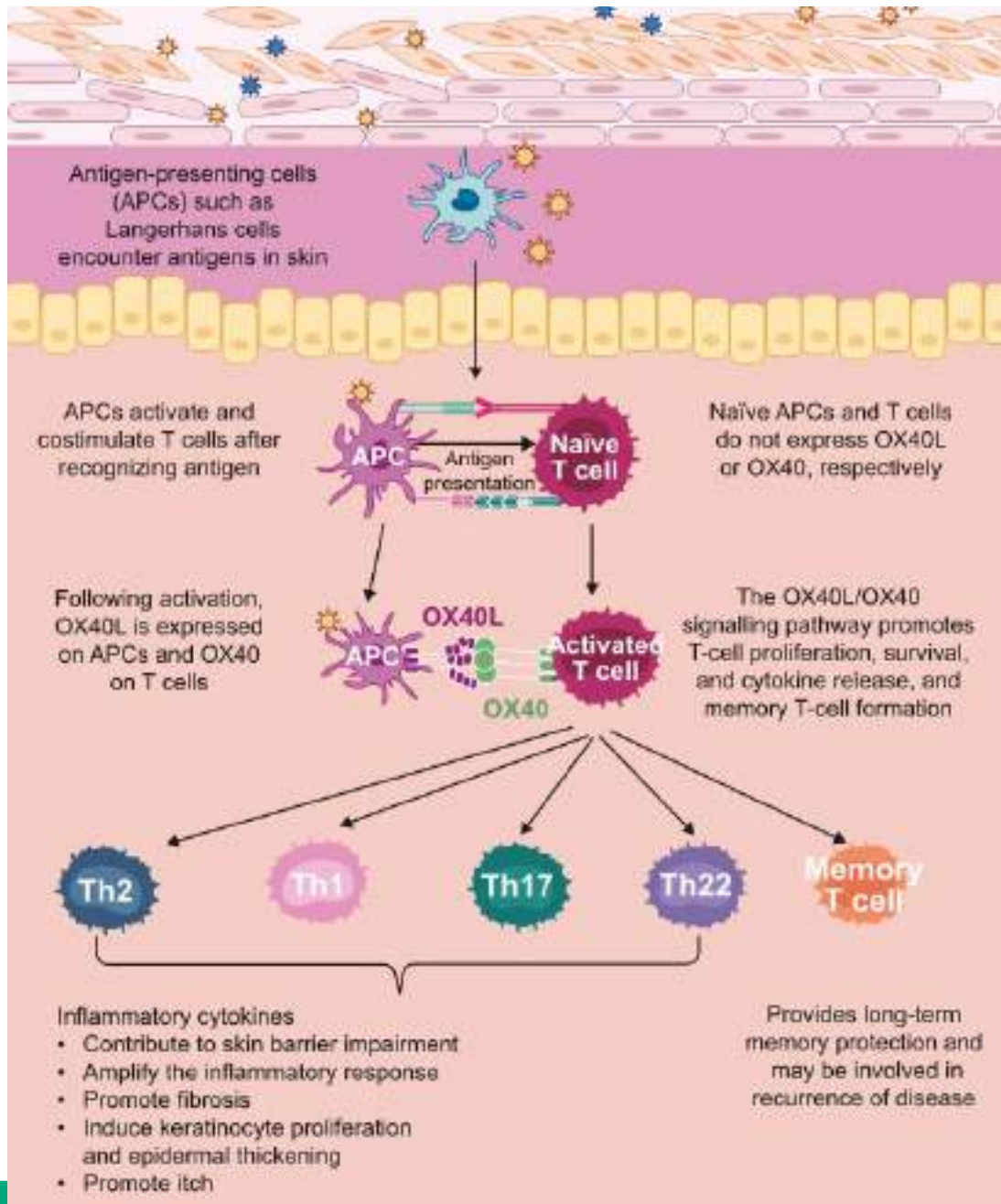
CLP y Dupilumab

- **ADCT y dupilumab**

- Reducción significativa y sostenida de la puntuación ADCT: -58% al año 1, -75% al año 3.



OX40L/OX40

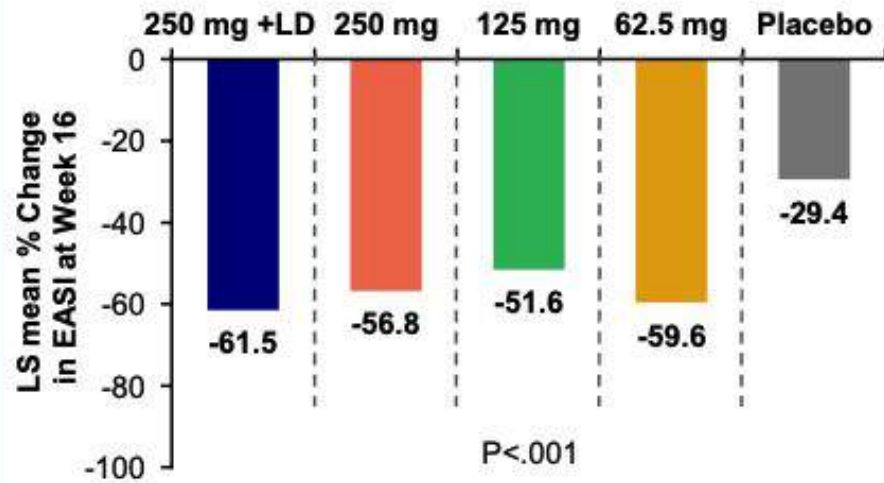


- OX40 y OX40L son moléculas inmunes que perpetúan la inflamación y los síntomas de DA.
- Bloquear la interacción OX40–OX40L podría disminuir o detener los síntomas.
- Actualmente se desarrollan nuevas terapias dirigidas a esta vía, con potencial futuro para mejorar el manejo de la DA.

Phase 2b randomized clinical trial of amltelimab, an anti-OX40 ligand antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2025 Apr;155(4):1264-1275.

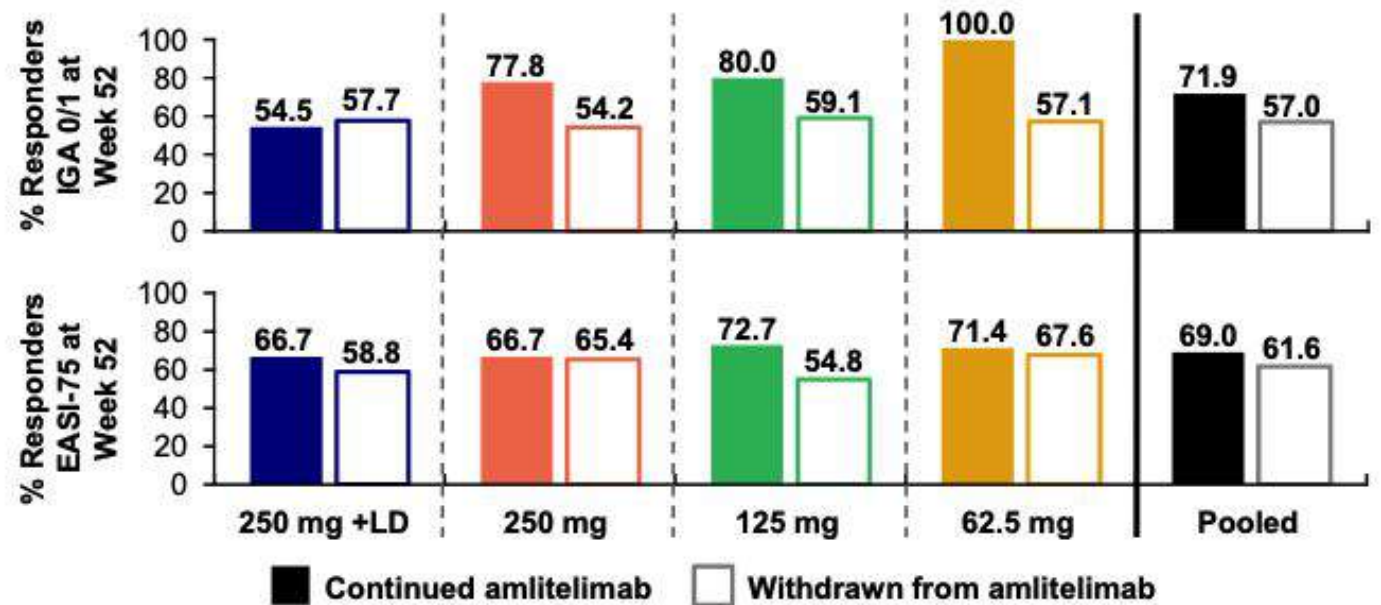
Efficacy Part 1: Percent change in EASI at Week 16 (primary endpoint)

Primary endpoint was met for all amltelimab doses (P<.001)

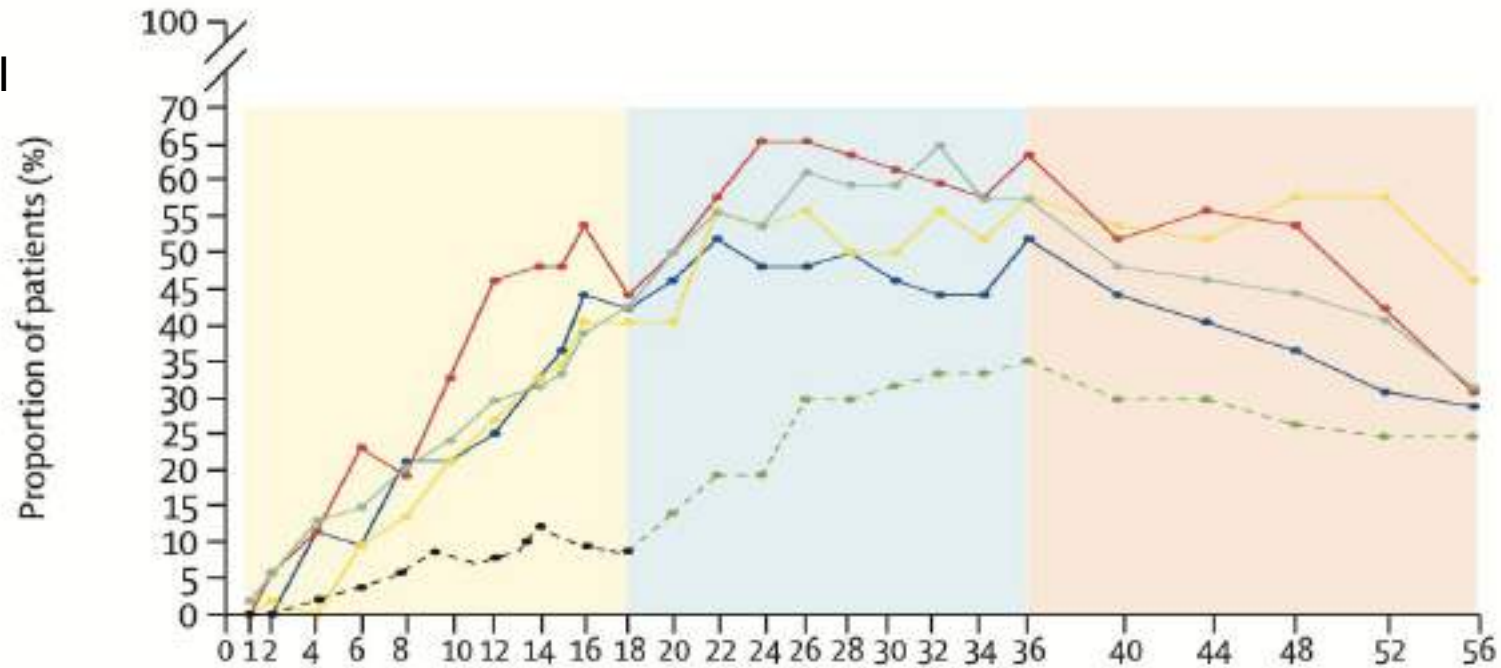


Efficacy Part 2: Maintenance of IGA 0/1 and EASI-75 at Week 52

Clinical response at Week 24 (IGA 0/1 and EASI-75) was maintained at Week 52 in patients continuing or withdrawn from amltelimab, even when serum reached low/negligible levels



EASI 75



- Rocatinlimab 150 mg every 4 weeks
- Rocatinlimab 600 mg every 4 weeks
- Rocatinlimab 300 mg every 2 weeks
- Rocatinlimab 600 mg every 2 weeks
- Placebo*

Number of patients (%)

Rocatinlimab 150 mg every 4 weeks	23 (44%)	25 (48%)	27 (52%)	15 (29%)
Rocatinlimab 600 mg every 4 weeks	21 (40%)	28 (54%)	30 (58%)	24 (46%)
Rocatinlimab 300 mg every 2 weeks	28 (54%)	34 (65%)	33 (64%)	16 (31%)
Rocatinlimab 600 mg every 2 weeks	21 (39%)	29 (54%)	31 (57%)	17 (32%)
Placebo	6 (11%)	11 (19%)	20 (35%)	14 (25%)



Resumen

- **Dupilumab:** puede lograr resolución de la dermatitis atópica en algunos pacientes.
- **Limitación:** no existe evidencia firme ninguno de los fármacos sean realmente **modificadores de la enfermedad**.
- **Historia natural en adultos:** aún no se dispone de datos claros.
- **Dificultad de verificación:** no es posible confirmar si la mejoría observada se debe a:
 - Efecto sostenido del tratamiento.
 - **Evolución natural de la DA**

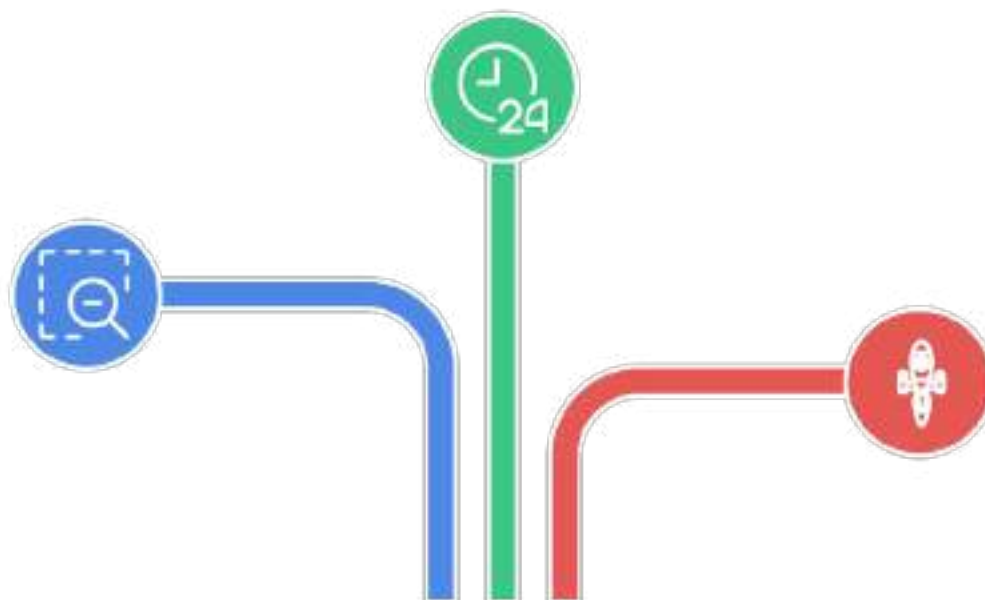
¿Cómo abordar los desafíos en el tratamiento con biológicos?

Intervalos extendidos

Implementar intervalos extendidos para mejorar la eficacia del tratamiento.

Estrategias de salida basadas en evidencia

Desarrollar estrategias de salida basadas en evidencia para optimizar los resultados del tratamiento.



Inicio de acción rápido

Mitigar el riesgo de inicio de acción lento de biológicos para prevenir la reactivación.

Intervalos de tratamiento



¿Porque espaciar las dosis?



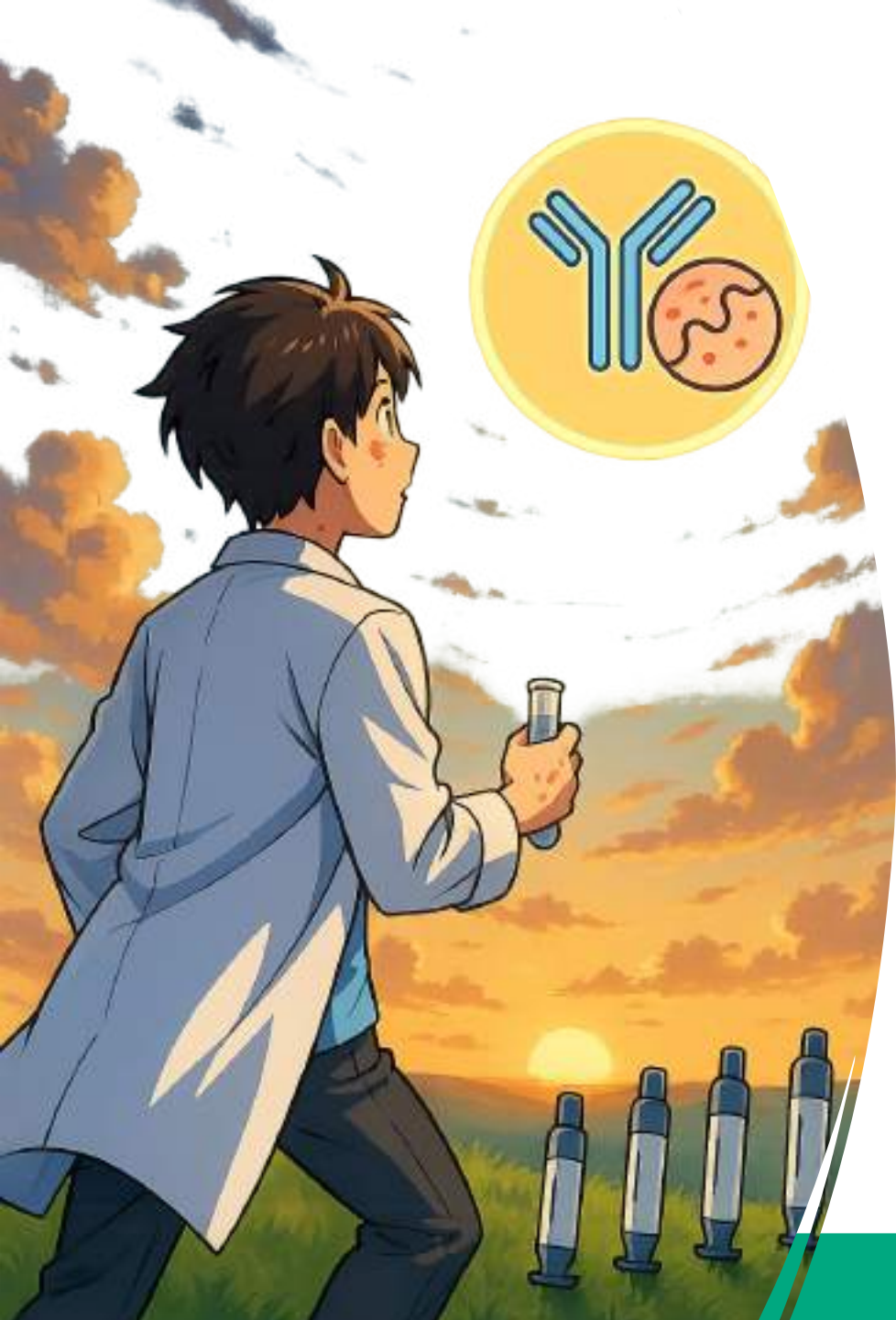
Liberty AD solo-continue						
Dupilumab ^{19a}	Placebo (n = 83)	Dupilumab, 300 mg-QW or Q2W (n = 169)		Dupilumab, 300 mg-Q4W (n = 86)	Dupilumab, 300 mg-Q8W (n = 84)	
Patients with EASI-75 at week 36 (week 52 since treatment initiation) among patients with EASI-75 at SOLO-CONTINUE baseline, n/N (%)	24/79 (30.4)	116/162 (71.6)		49/84 (58.3)	45/82 (54.9)	
Patients with IGA score of 0 or 1 at week 36 (week 52 since treatment initiation) n/N (%)	9/63 (14.3)	68/126 (54.0)		29/66 (43.9)	21/64 (32.8)	
Tralokinumab monotherapy ^{12b}	ECZTRA 1 (n = 185)			ECZTRA 2 (n = 227)		
	Tralokinumab, 300 mg-Q2W to placebo	Tralokinumab, 300 mg-Q2W to Q2W	Tralokinumab, 300 mg-Q2W to Q4W	Tralokinumab, 300 mg-Q2W to placebo	Tralokinumab, 300 mg-Q2W to Q2W	Tralokinumab, 300 mg-Q2W to Q4W
EASI 75 at week 52, n/N (%)	10/30 (33)	28/47 (60)	28/57 (49)	9/42 (21)	43/77 (56)	38/74 (51)
IGA score of 0 or 1 at week 52, n/N (%)	9/19 (47)	20/39 (51)	14/36 (39)	7/28 (25)	32/54 (59)	22/49 (45)
ADvocate1 and ADvocate2						
Lebrizikinumab ^{22c}	Lebrizikinumab Withdrawal		Lebrizikinumab Q2W		Lebrizikinumab Q4W	
Maintenance of EASI 75 at week 52, n/N (%)	32/57 (56.1)		74/112 (66.1)		80/115 (69.6)	
Maintenance of IGA (0,1) and ≥2-point improvement at week 52, n/N (%)	15/38 (39.5)		45/77 (58.4)		51/77 (66.2)	



¿Como y cuando?

ETAPA	RECOMENDACIÓN
Identificación de respondedores potenciales	El control de la DA después de al menos 16 semanas con Q2S es suficiente para iniciar la espaciación del intervalo de dosis en algunos pacientes. Respuestas tempranas y profundas pueden predecir éxito para elongación en la semana 16, pero se necesitan más datos sobre factores predictivos.
Toma de decisiones	Las decisiones deben tomarse utilizando los principios de la toma de decisiones compartida.
Operacionalización	El espaciamiento inicial de dosis puede ser Q3S o Q4S y alcanzar un máximo de cada Q6-8S, con intervalos de 3 meses entre pasos de espaciamiento si se tolera.
Monitoreo	Los pacientes deben ser monitoreados regularmente para mantener el control, ClinRO y PRO
Pérdida de respuesta	El aumento/introducción de tratamientos concomitantes puede mantener el control. Si la respuesta sigue siendo insuficiente, se recomienda volver a dosis Q2S. Es probable que los pacientes recuperen la respuesta con Q2S; la elongación de intervalo de dosis puede reintentarse una vez restablecido el control.





Biomarcadores: medicina de precisión y sostenida en el tiempo





Diagnósticos:

TARC/CCL17 y MDC/CCL22 → reflejan inflamación Th2

Mutaciones de filaggrina (FLG) → disfunción de barrera

Permiten estratificación de riesgo y severidad



Terapéuticos (en investigación):

IL-31, OX40, IgE → posibles predictores de respuesta

Pueden guiar selección entre biológicos y JAKs

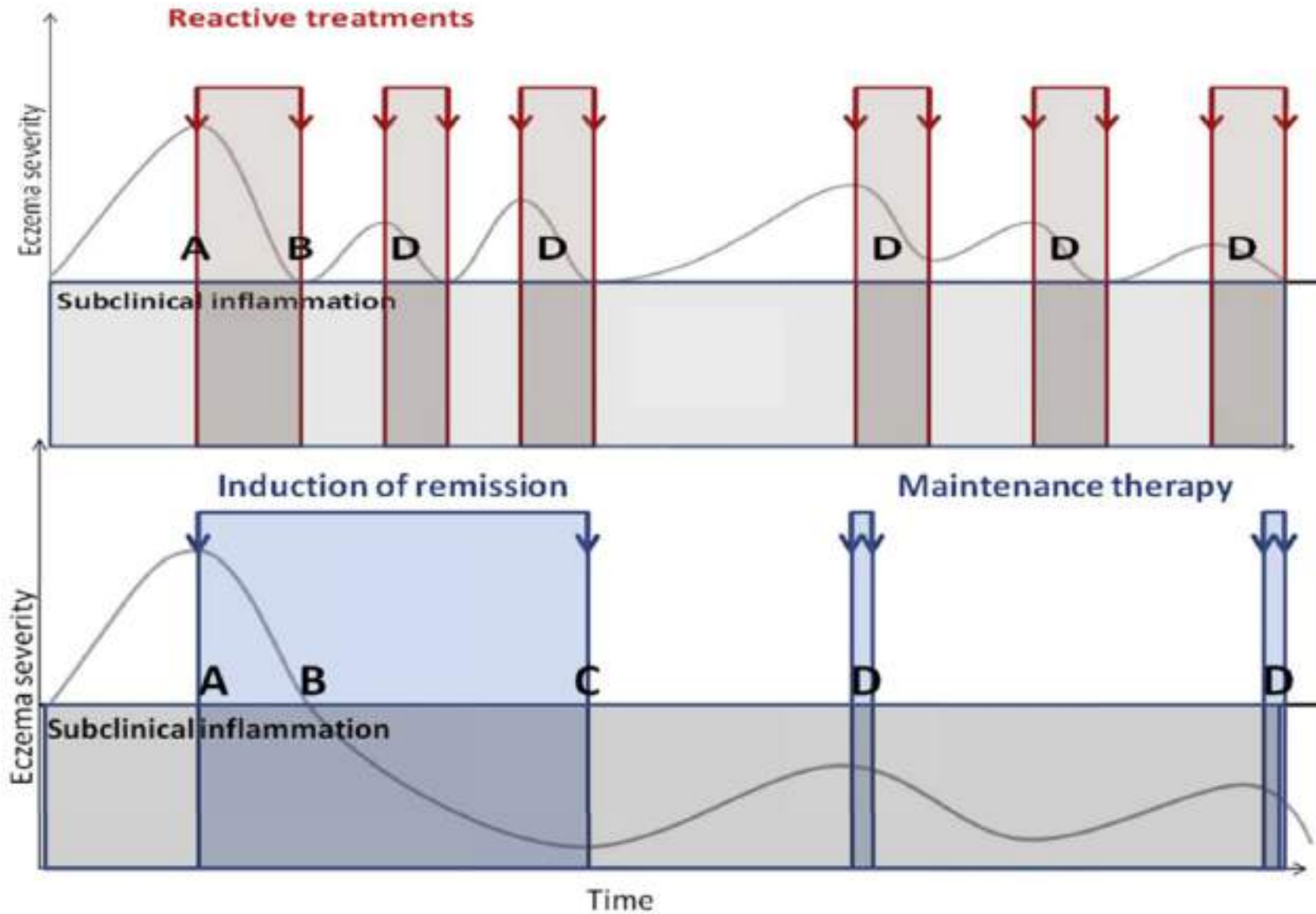
Aún no validados en práctica clínica



Take home messages

- La **DA es una enfermedad crónica y recurrente** → el control a largo plazo es un objetivo central
- **Biológicos actuales (IL-4/IL-13 blockers)** logran eficacia sostenida, pero aún no hay evidencia firme de que sean modificadores de enfermedad
- **Dupilumab** logra un control a largo plazo por ayuda en la reparación de la función de la barrera
- **OX40 y nuevas moléculas** muestran potencial de remisión libre de fármacos
- **Biomarcadores y medicina personalizada** serán clave para optimizar eficacia, seguridad y sostenibilidad a futuro





GRACIAS

Información para preescribir escaneando el Código QR.



Este material está dirigido exclusivamente a Profesionales de la Salud, con el propósito de brindar información científica y educativa. El contenido de este documento/presentación representa un análisis, revisión bibliográfica y síntesis editorial. Las opiniones y conclusiones expresadas corresponden a los autores y no necesariamente reflejan la postura de SANOFI. La información puede ser preliminar y estar sujeta a cambios

Chile: Sanofi Aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl

MAT-CL-2500059 9/2025(V 1.0)