

Crecer con dermatitis atópica: Lograr resultados sostenidos para la enfermedad de moderada a grave



Dra. Melinda Gooderham
SKiN Centre for Dermatology
Probity Medical Research, Queen's University
Peterborough, Ontario, Canadá

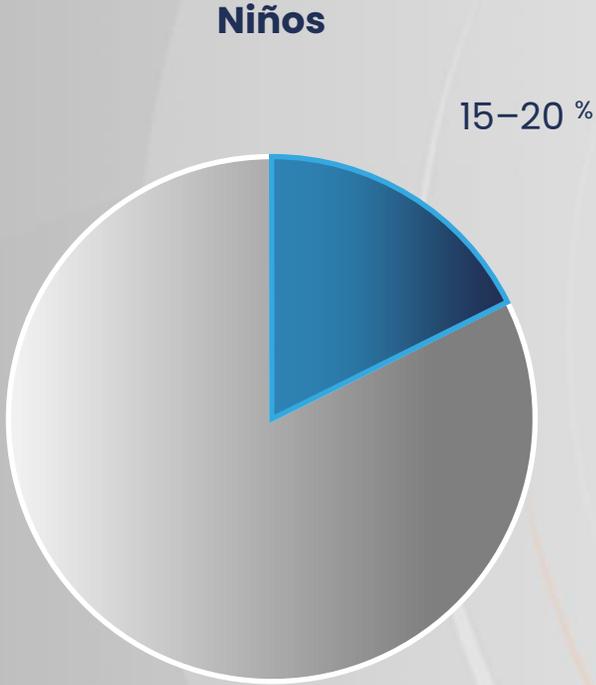
Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME® para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME® avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME®*
- *USF Health y touchIME® no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

¿Por qué es fundamental realizar una evaluación precisa de la carga de la dermatitis atópica de moderada a grave?

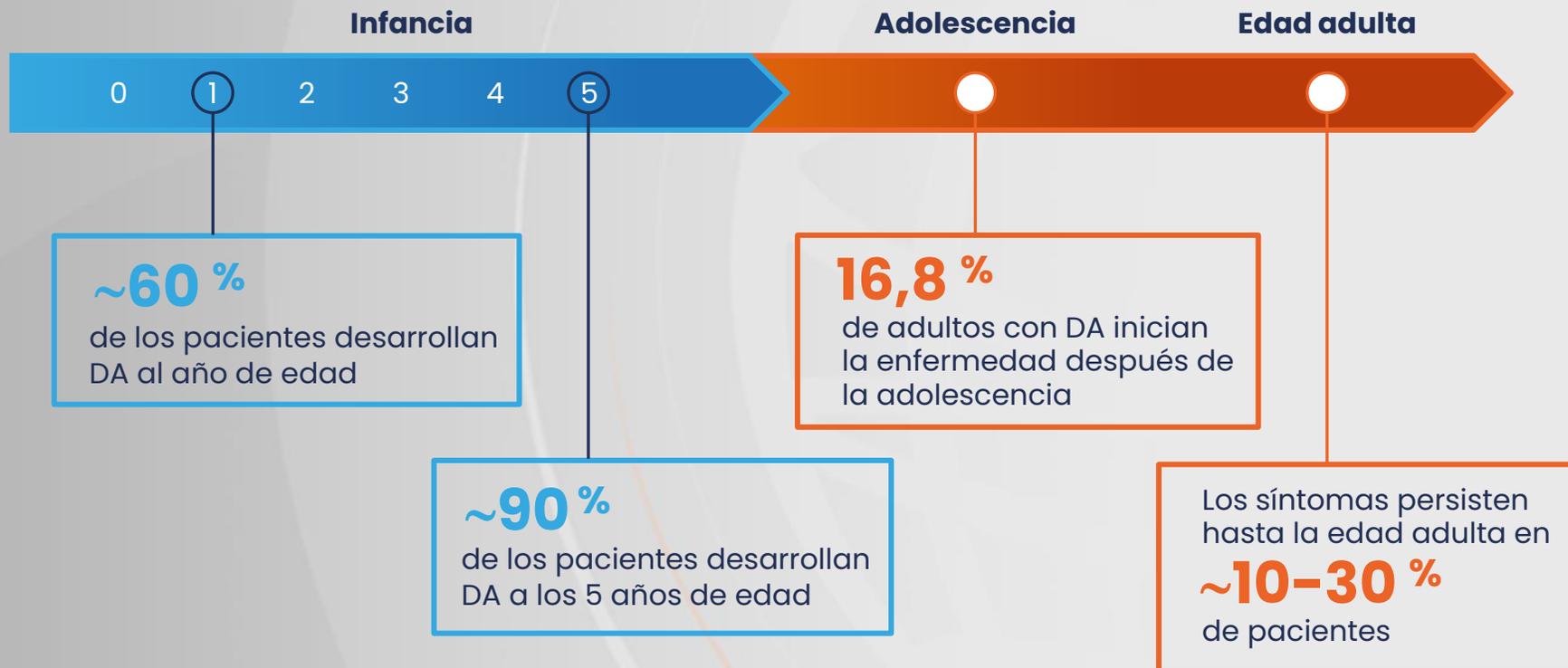
Dermatitis atópica

Incidencia mundial



Dermatitis atópica

Inicio y persistencia de los síntomas



La trayectoria del paciente

Manifestaciones clínicas esenciales¹



Adultos

- Prurito
- Lesiones cutáneas eritematosas y vesículas
 - Antecedentes de afectación flexural
 - No presentes en la región de ingle y axilas



Bebés y niños

- Prurito
- Lesiones cutáneas eritematosas y vesículas
 - Afectación en rostro, cuello y extensor
 - Antecedentes de afectación flexural
 - No presentes en la región de ingle y axilas

Síntomas iniciales y diagnóstico

Enfermedades inflamatorias recurrentes crónicas²

Tres fases clínicas diferentes:

- Aguda (vesicular, supuración, erupción con costras)
- Subaguda (pápulas y placas secas, escamosas y eritematosas)
- Crónica (liquenificación, engrosamiento)

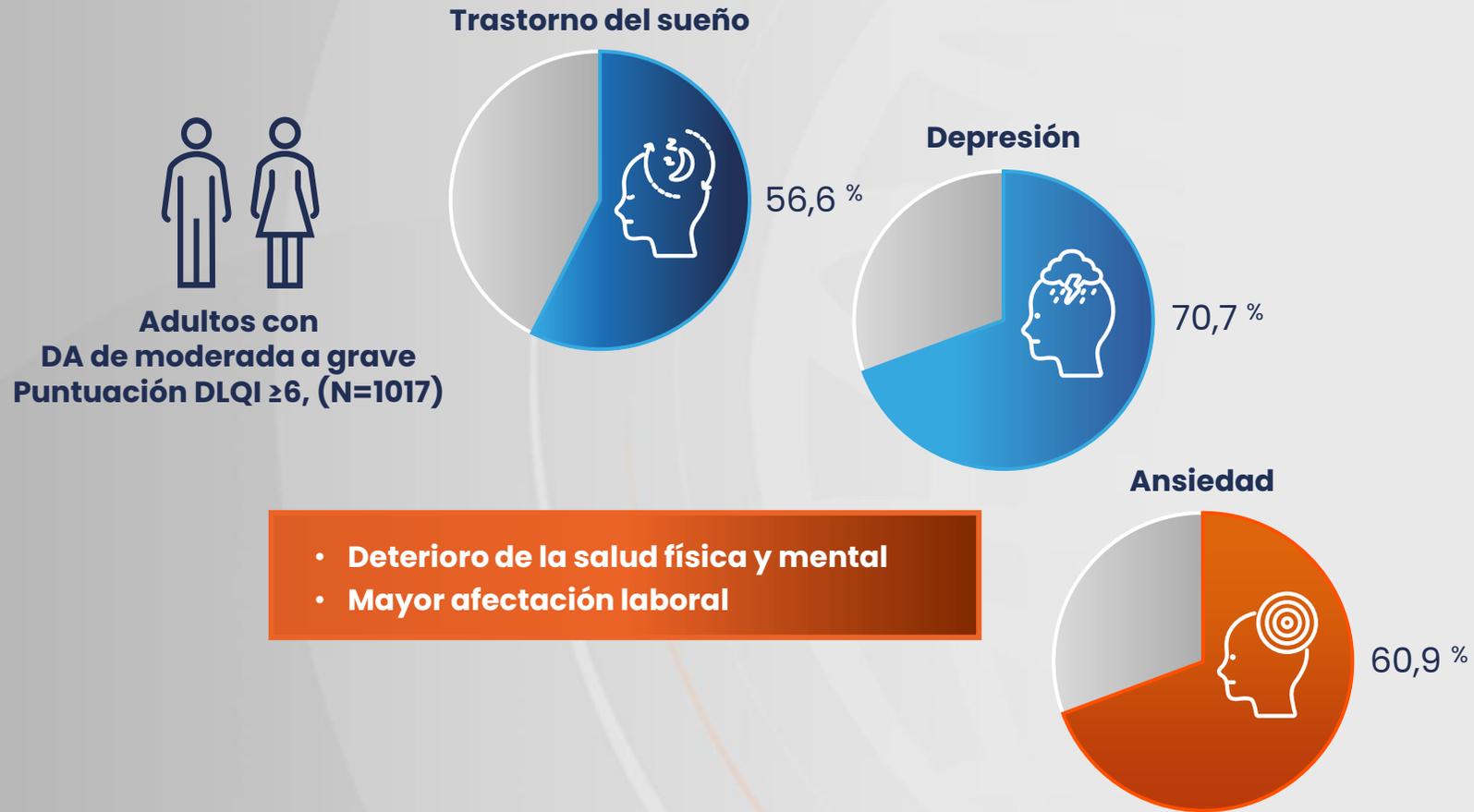
Presentación clínica

La trayectoria del paciente



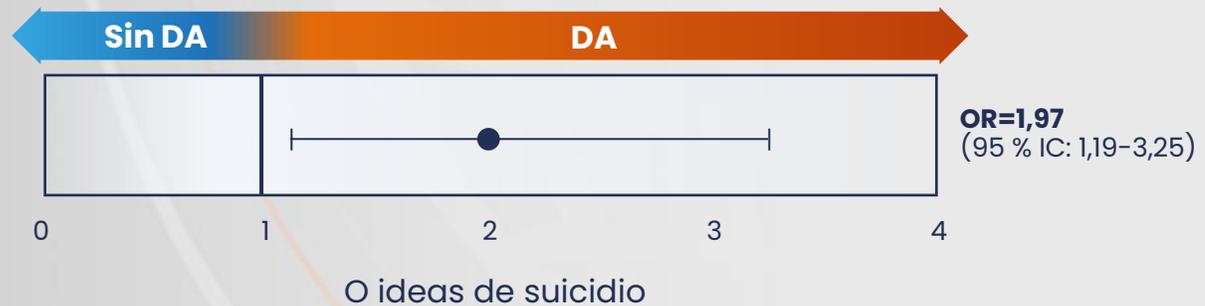
1. Eichenfield LF, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:338–51; 2. Avena-Woods C. *Am J Manag Care.* 2017;23:S115–23; 3. Eichenfield LF, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:116–32; 4. Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:623–33.

La carga de los síntomas de la DA recurrente



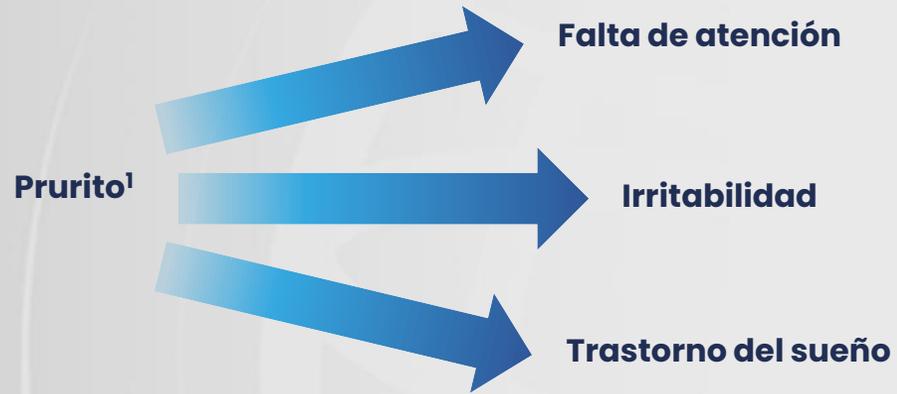
La carga de los síntomas de la DA recurrente

Conducta suicida: Metanálisis de 14 estudios



La carga de los síntomas de la DA recurrente

Impacto en los niños y sus familias



Aumento O depresión en niños con DA y sus padres²



Evaluar la gravedad de la DA y su impacto en la CdV del paciente



Evaluar la gravedad de la DA y su impacto en la CdV del paciente

Los grupos de gravedad de la enfermedad se utilizan para los ensayos clínicos y el abordaje práctico

Grave

Moderada

Leve

No existe un criterio de referencia para definir los grupos de gravedad de la enfermedad

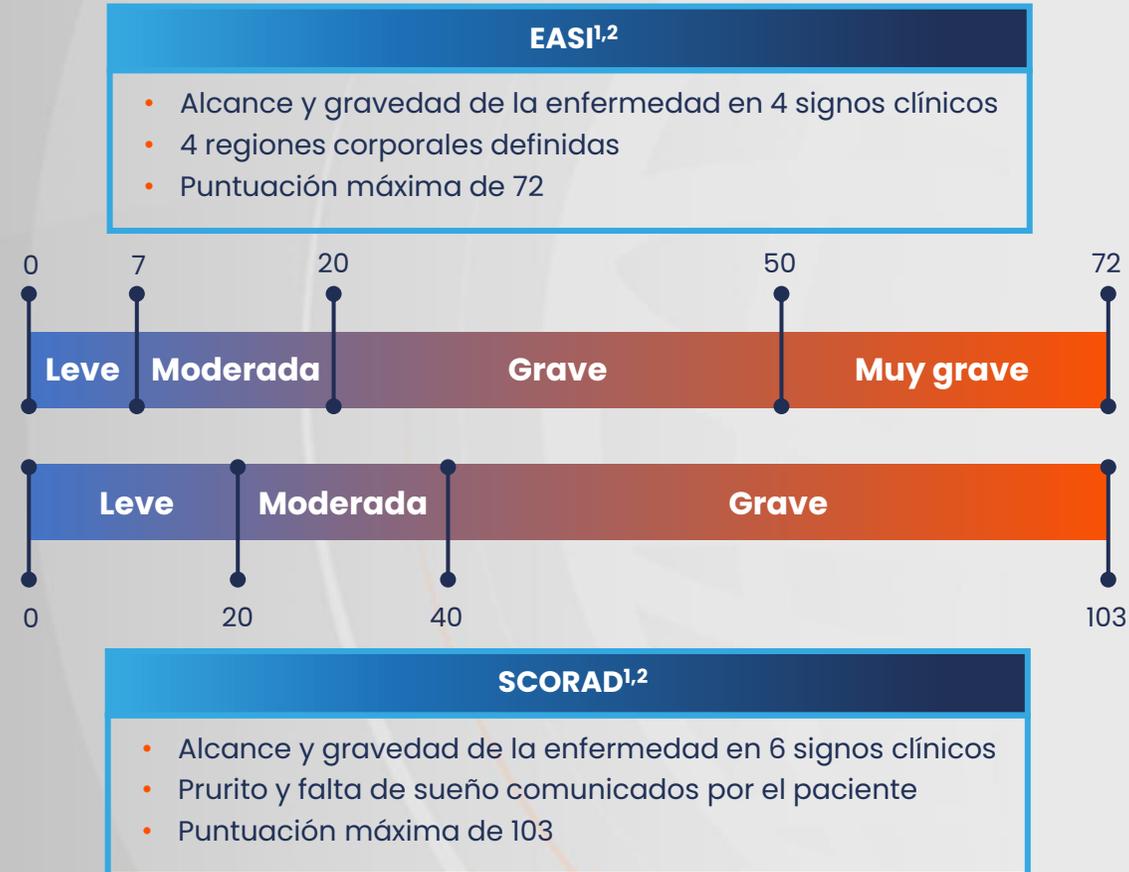
Evaluar la gravedad de la DA y su impacto en la CdV del paciente

Parámetros objetivos

Herramienta	Descripción
EASI	<ul style="list-style-type: none">• Alcance y gravedad de la enfermedad en 4 signos clínicos• 4 regiones corporales definidas• Puntuación máxima de 72
SCORAD	<ul style="list-style-type: none">• Alcance y gravedad de la enfermedad en 6 signos clínicos• Prurito y falta de sueño comunicados por el paciente• Puntuación máxima de 103
PGA	<ul style="list-style-type: none">• Gravedad general de la enfermedad en un momento dado• Escala de gravedad de 6 puntos
SC	<ul style="list-style-type: none">• Alcance de la enfermedad como porcentaje de la superficie corporal total
ADSI	<ul style="list-style-type: none">• Eritema, excoriación, exudación, liquenificación y prurito• Cada uno en una escala de 4 puntos
SASSAD	<ul style="list-style-type: none">• 6 signos clínicos• 6 zonas en el cuerpo

El EASI y el SCORAD son los únicos parámetros de resultados que se han validado para su uso tanto en ensayos clínicos como en un entorno clínico

Evaluar la gravedad de la DA y su impacto en la CdV del paciente



Evaluar la gravedad de la DA y su impacto en la CdV del paciente

Parámetros subjetivos comunicados por el paciente

Gravedad de los síntomas

Herramienta	Descripción
POEM ¹	<ul style="list-style-type: none">Gravedad y duración de 7 síntomas experimentados durante la semana anterior
NRS de prurito ¹	<ul style="list-style-type: none">Escala 0-10 de prurito comunicado por el paciente
NRS de dolor cutáneo ²	<ul style="list-style-type: none">Escala 0-10 de prurito comunicado por el paciente

Calidad de vida

Herramienta	Descripción
DLQI ¹	<ul style="list-style-type: none">Cuestionario de 10 preguntas que evalúa el impacto en las actividades diarias, el sueño y la CdV en general

Se suelen utilizar POEM, DLQI y NRS de prurito en los ensayos clínicos de DA

Evaluar la gravedad de la DA y su impacto en la CdV del paciente

CdV de pacientes pediátricos y sus padres/cuidadores

Herramientas dermatológicas generales

- Índice de calidad de vida de dermatología (DLQI)
- Índice de calidad de vida de dermatología en niños (CDLQI)
- Índice de calidad de vida de dermatología familiar (FLQI)
- Índice de CdV de dermatitis infantil (IDQoL)
- Skindex-teen
- Encuesta de CdV en niños de 1-3 años

Herramientas específicas de la DA

- Índice de impacto familiar de la dermatitis (DFI)
- Escala de impacto de la DA infantil (CADIS)
- Impacto de la DA en la infancia (CIAD)
- Módulo de DA DISABKIDS
- Índice de CdV en DA de los padres (PIQoL-AD)
- CdV en cuidadores principales de niños con DA (QPCAD)
- CdV en padres de niños con DA

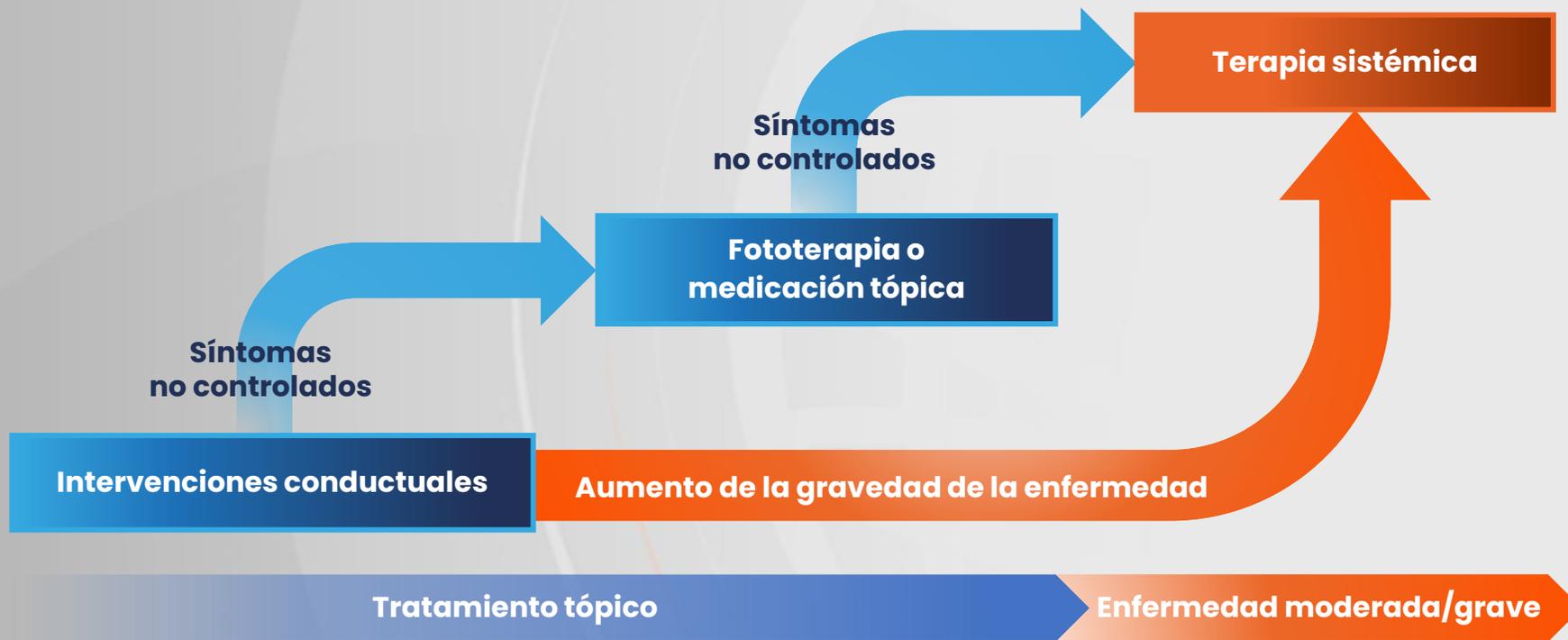
Resumen y conclusiones

¿Por qué es importante evaluar la gravedad de la enfermedad?

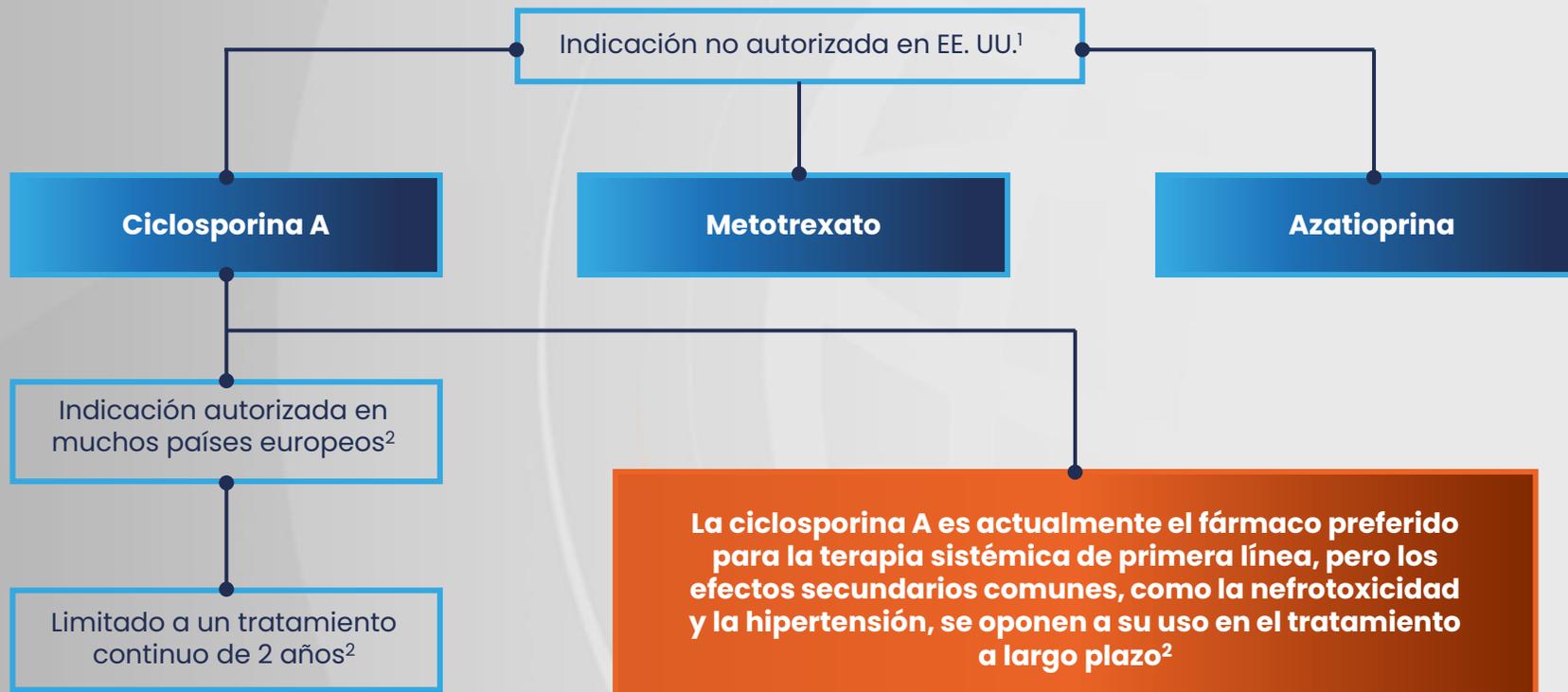


¿Puede la terapia sistémica lograr un control sostenido de los signos, síntomas y calidad de vida en la dermatitis atópica?

Terapia sistémica en el plan de tratamiento actual para la DA



Terapia sistémica convencional para la DA



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595–607; 2. Wollenberg A, et al. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32:850–78.

Terapia sistémica autorizada para la DA

Biológicos

Dupilumab¹

- AcM frente a IL-4R α
- Inhibe la señalización de IL-4 e IL-13

Historial de autorizaciones de la FDA para el uso de dupilumab en la DA de moderada a grave no controlada con tratamiento tópico²



AcM, anticuerpo monoclonal; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.; IL, interleucina; IL-4R α , receptor alfa de interleucina-4.

1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595–607; 2. FDA. Historial de autorizaciones de dupilumab disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761055 (último acceso el 13 de septiembre de 2021).

Ensayos de fase III de dupilumab en adultos y adolescentes

Diseño del estudio: Poblaciones de pacientes



IGA, evaluación global del investigador.

1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017;389:2287-303; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44-56;

4. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282-93.

Ensayos de fase III de dupilumab en adultos y adolescentes

Diseño del estudio: Tratamiento



SOLO-1 y SOLO-2¹

- Dupilumab 300 mg QW o Q2W
- Sin medicación tópica



CHRONOS²

- Dupilumab 300 mg QW o Q2W
- Medicación tópica administrada a todos los grupos



LIBERTY AD ADOL³

- Dupilumab 200 mg o 300 mg Q2W (dosis según peso), o 300 mg Q4W
- Tratamiento tópico solo como rescate

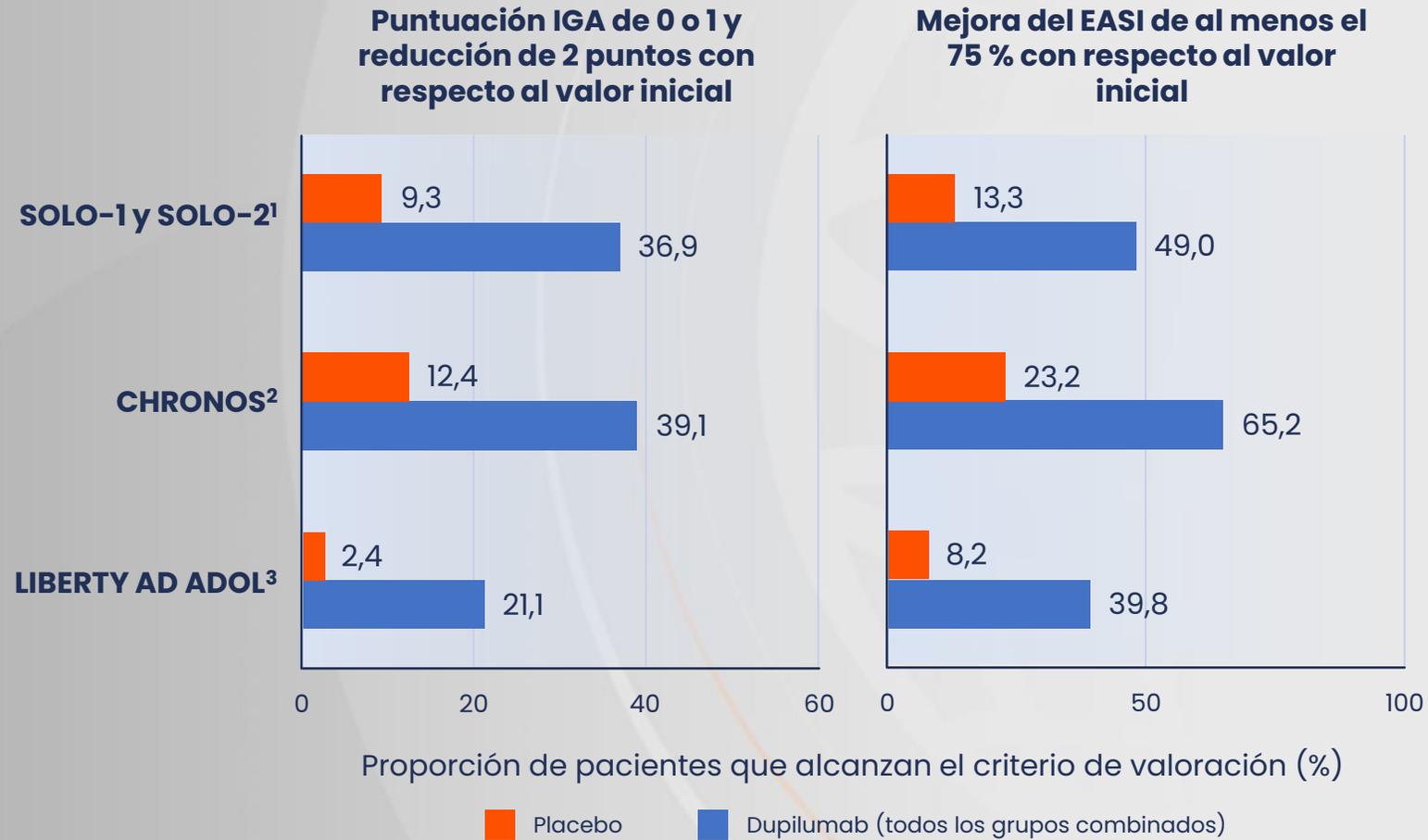


Criterios principales de valoración:¹⁻³

- Puntuación IGA de 0 o 1 y reducción de ≥ 2 puntos con respecto al valor inicial en la semana 16
- EASI-75 en la semana 16

Ensayos de fase III de dupilumab en adultos y adolescentes

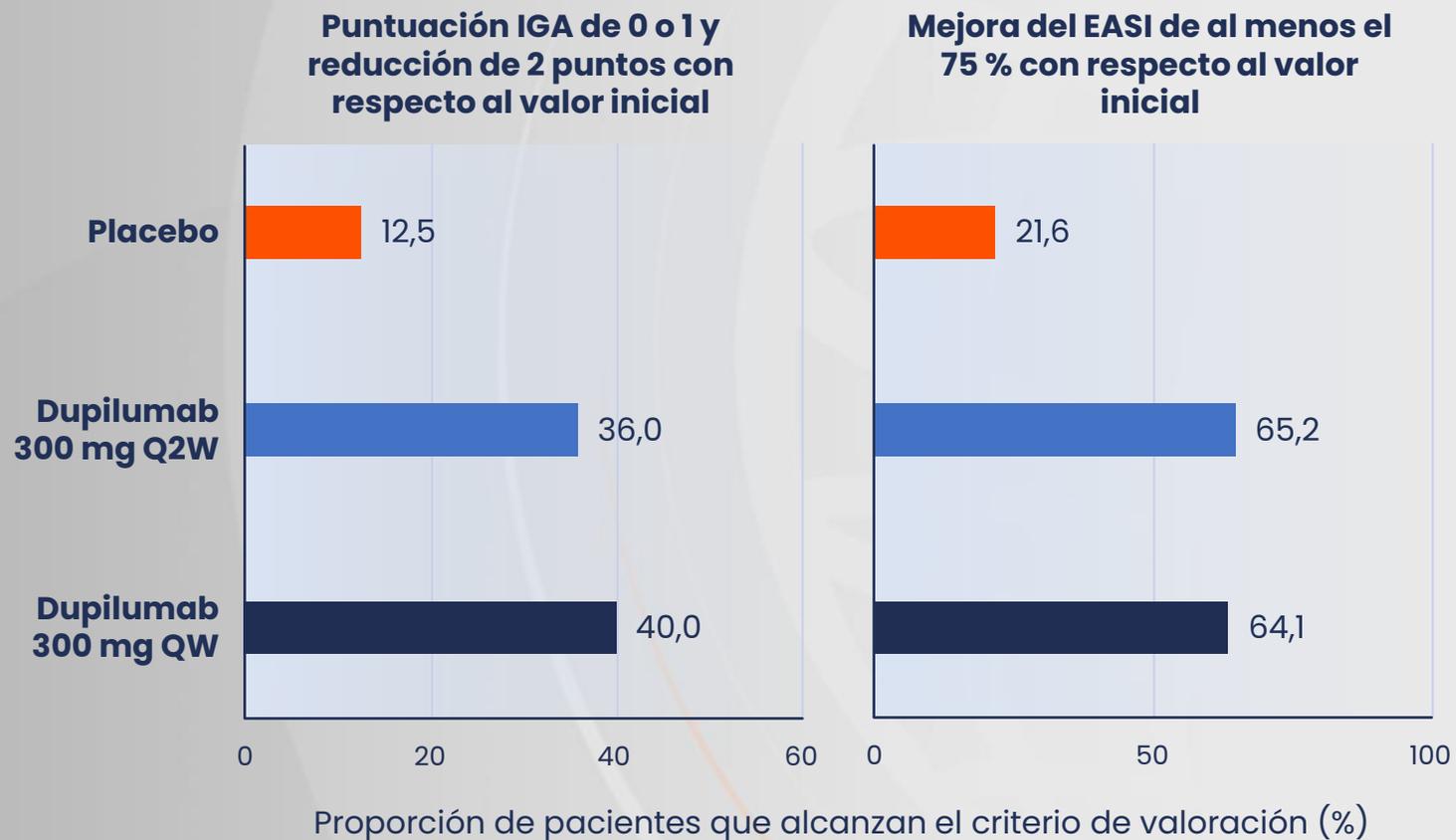
Eficacia: Semana 16



1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017;389:2287–303; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44–56.

Eficacia a largo plazo de dupilumab: CHRONOS

Eficacia: Semana 52



Eficacia a largo plazo de dupilumab: SOLO CONTINUE

Diseño del estudio



- Pacientes con DA de moderada a grave
- Tratados con dupilumab
- Obtuvieron una puntuación de IGA de 0 o 1, o una mejora de la puntuación EASI de al menos el 75 % en la semana 16 en SOLO-1 y SOLO-2
- N=422

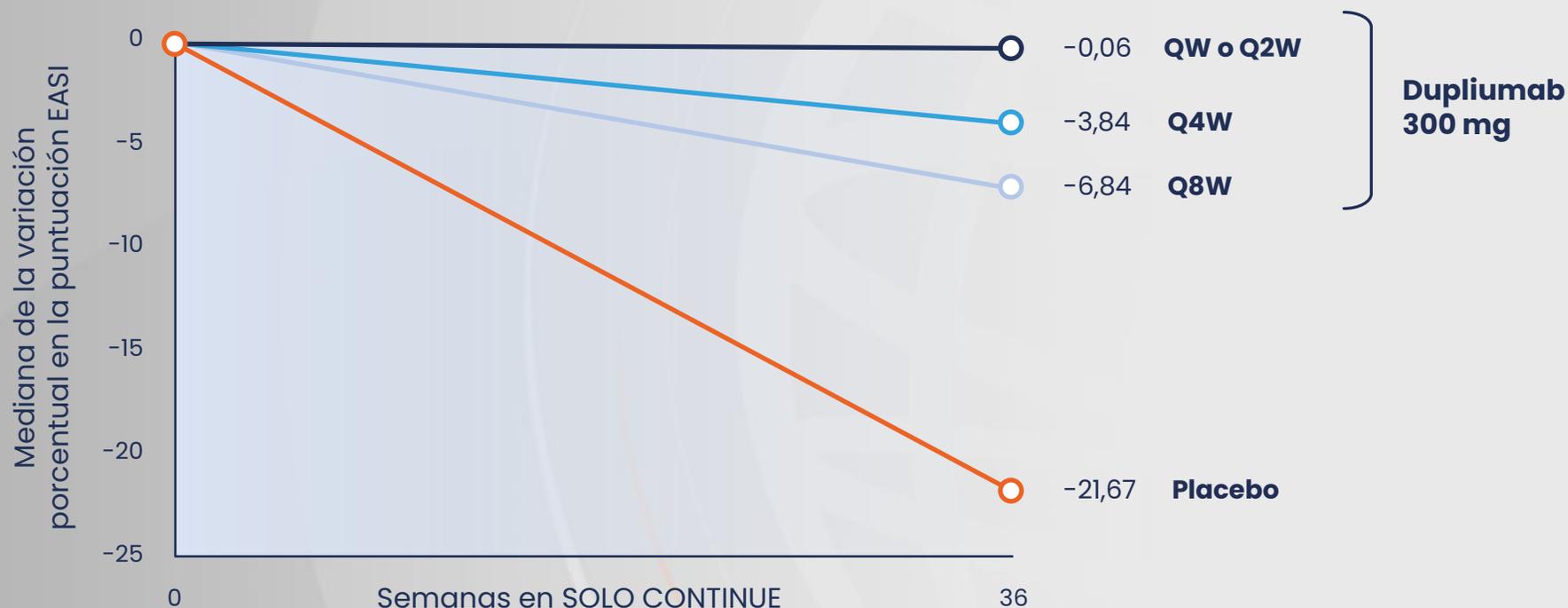
Eficacia a largo plazo de dupilumab: SOLO CONTINUE

Diseño del estudio



Eficacia a largo plazo de dupilumab: SOLO CONTINUE

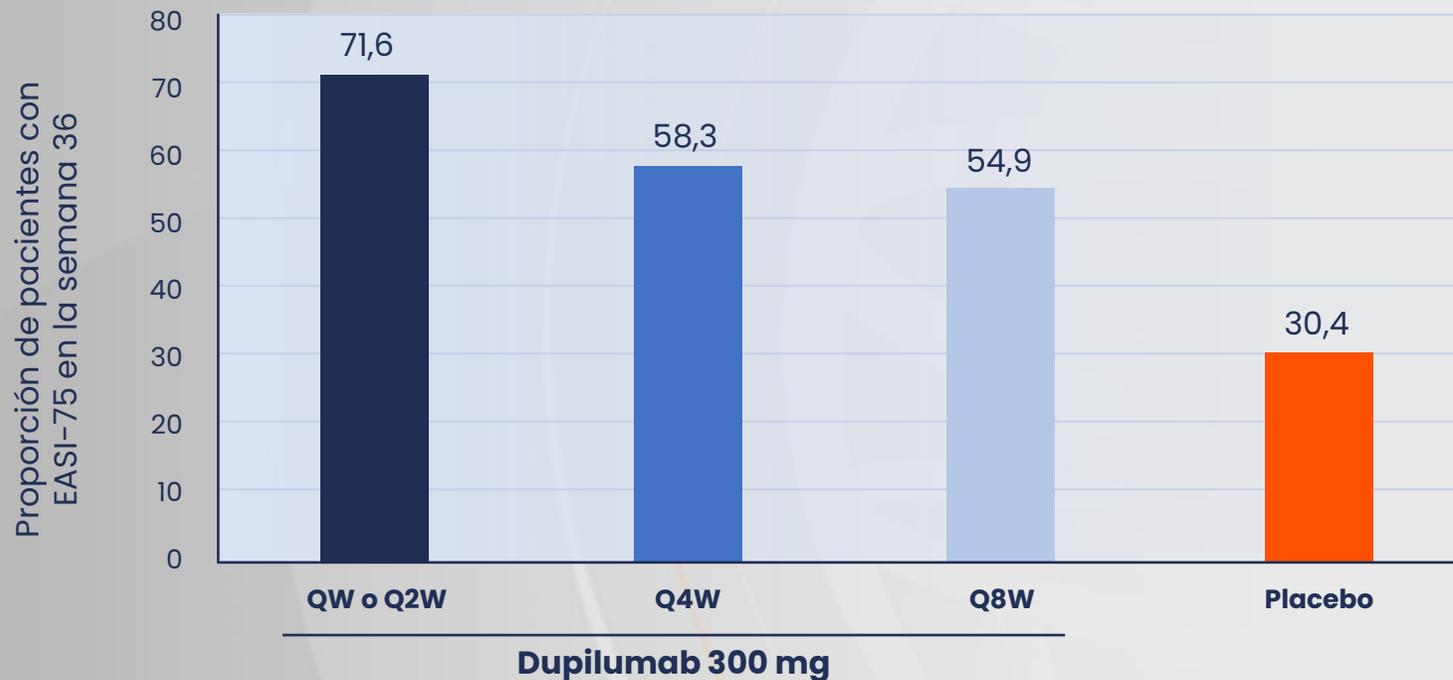
Eficacia: Semana 36 - Variación media en la puntuación EASI



La respuesta continua en el tiempo se mantuvo de forma más constante con dupilumab administrado cada semana o cada 2 semanas

Eficacia a largo plazo de dupilumab: SOLO CONTINUE

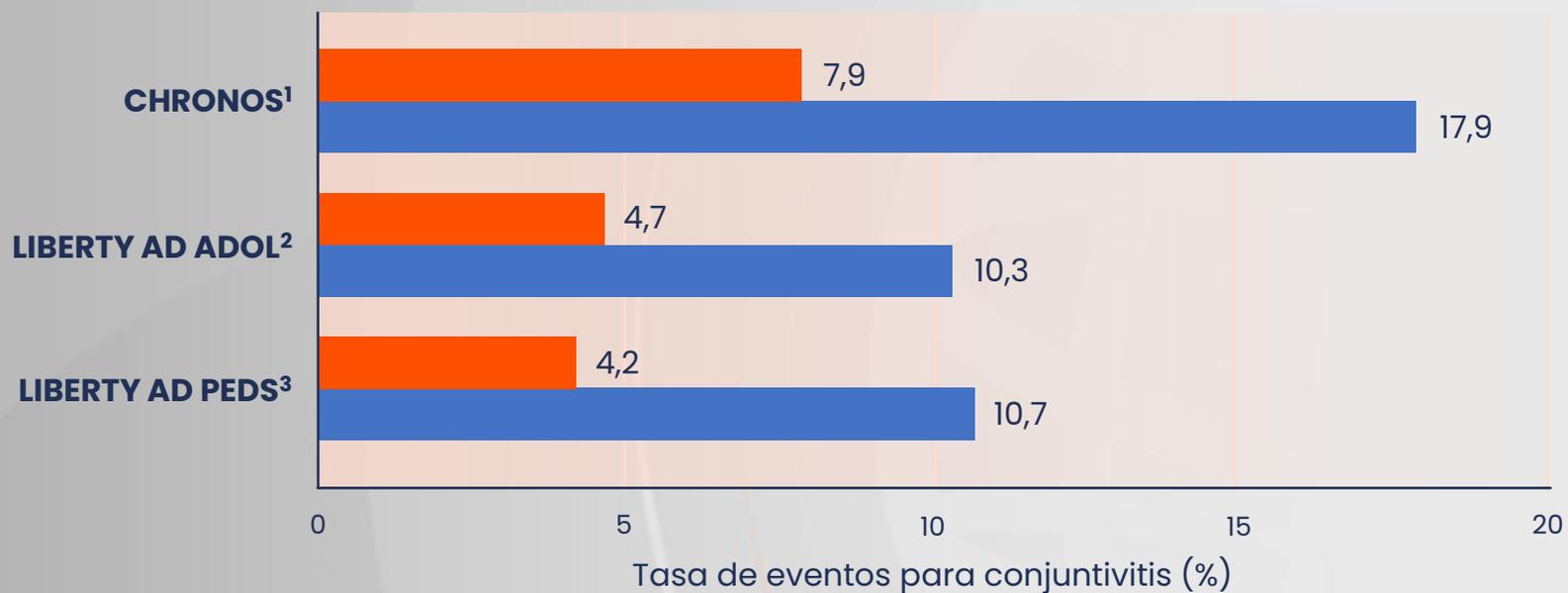
Eficacia: Semana 36 – Proporción de pacientes con EASI-75



El cambio a intervalos de administración más largos o placebo dio lugar a una menor respuesta al tratamiento

Perfil de seguridad de dupilumab

Incidencia de conjuntivitis



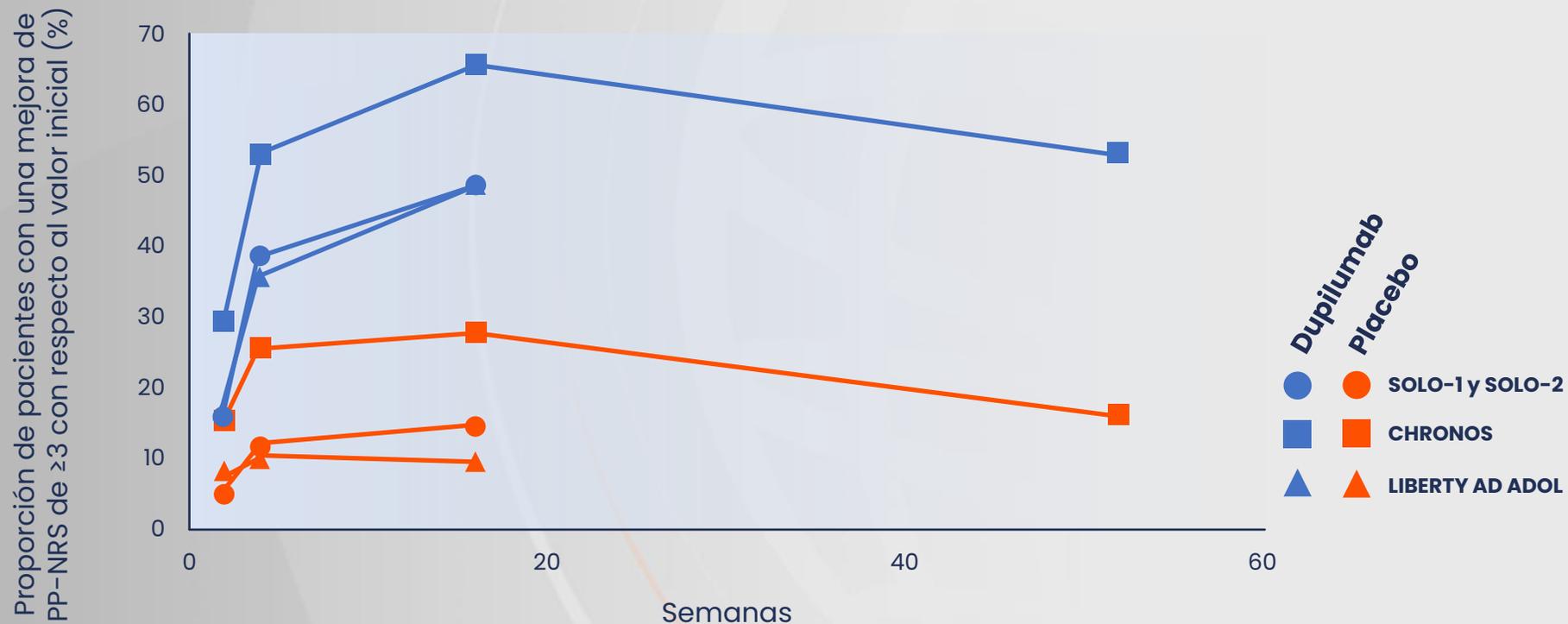
■ Placebo
■ Dupilumab (todos los grupos combinados)



Se observó una mayor incidencia de conjuntivitis en pacientes que recibían dupilumab en todos los grupos de edad en diferentes ensayos

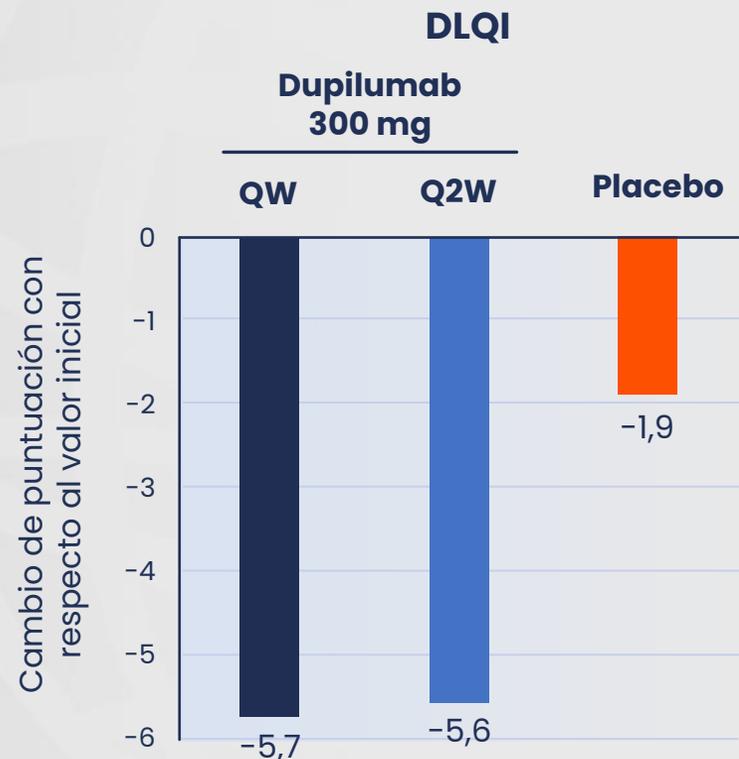
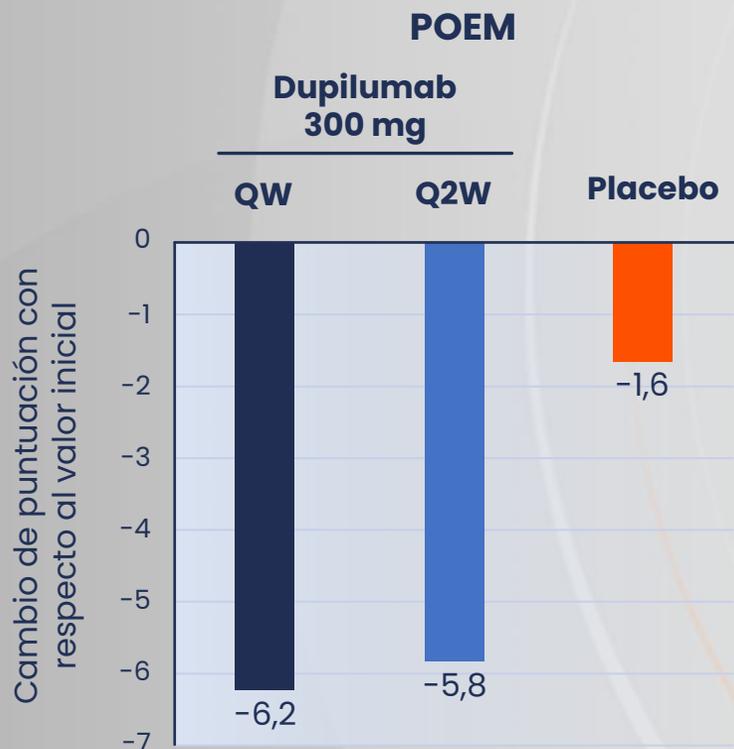
Impacto del tratamiento sistémico eficaz en la CdV del paciente

Prurito en adultos y adolescentes: SOLO-1, SOLO-2, CHRONOS y AD ADOL



Impacto del tratamiento sistémico eficaz en la CdV del paciente

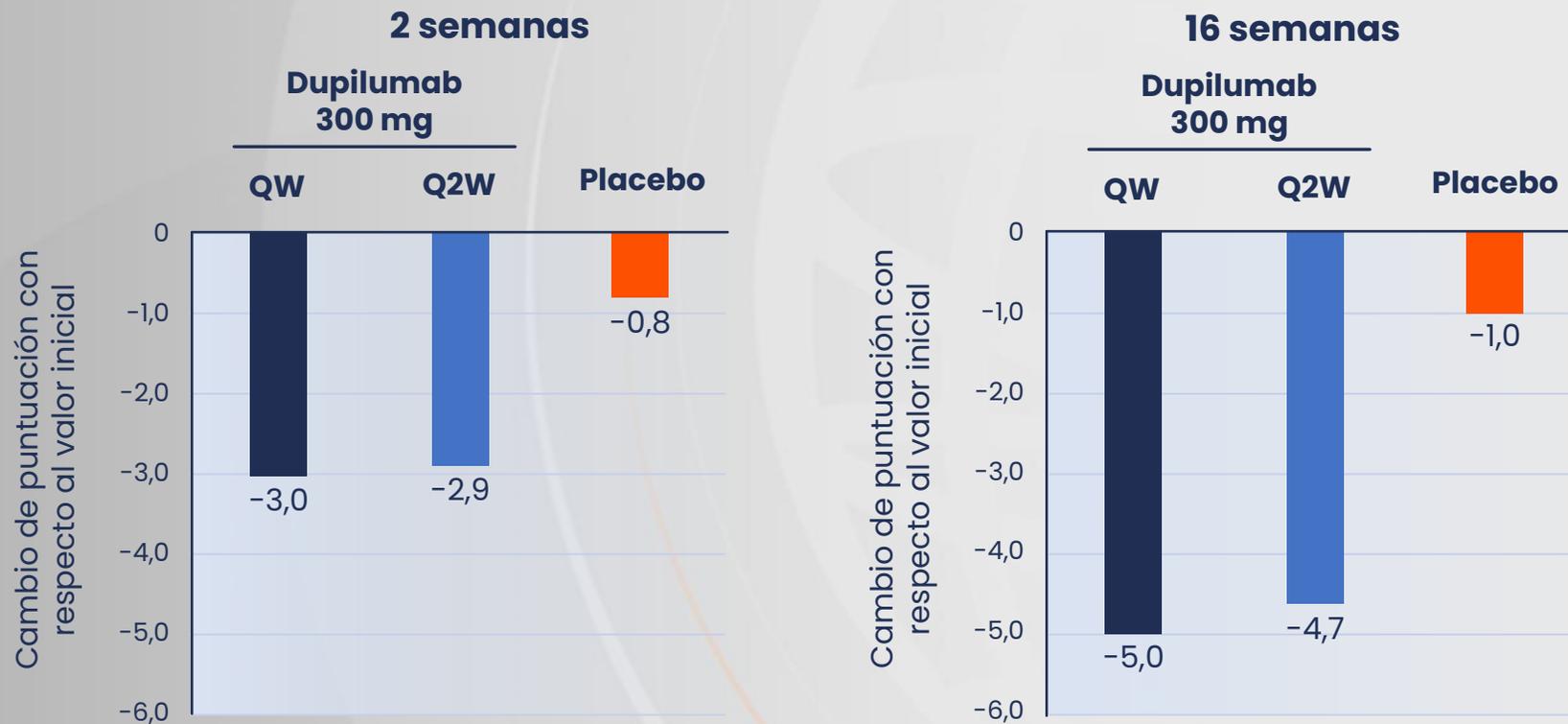
Resultados comunicados por el paciente adulto: SOLO-1 y SOLO-2



Impacto del tratamiento sistémico eficaz en la CdV del paciente

Ansiedad y depresión en adultos: SOLO-1 y SOLO-2

Puntuación HADS



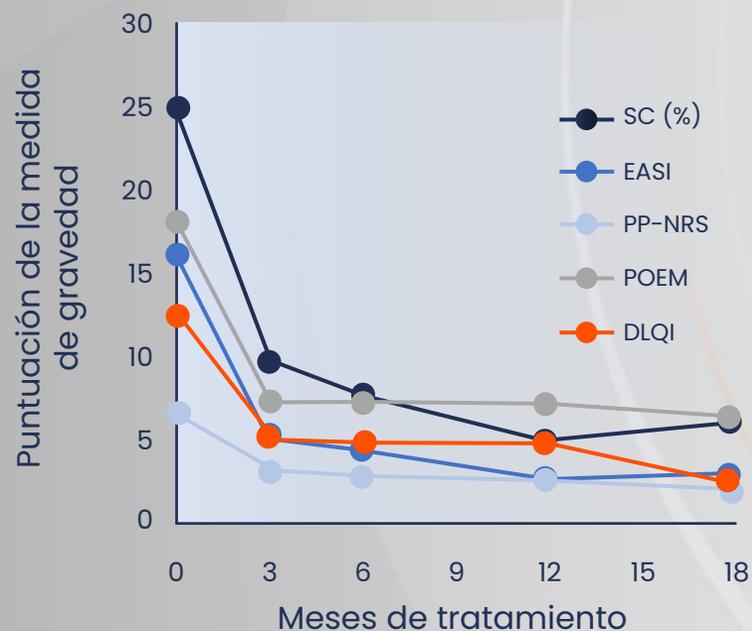
Efecto real de dupilumab en la CdV

Registro PROSE (NCT03428646): EE. UU. y Canadá

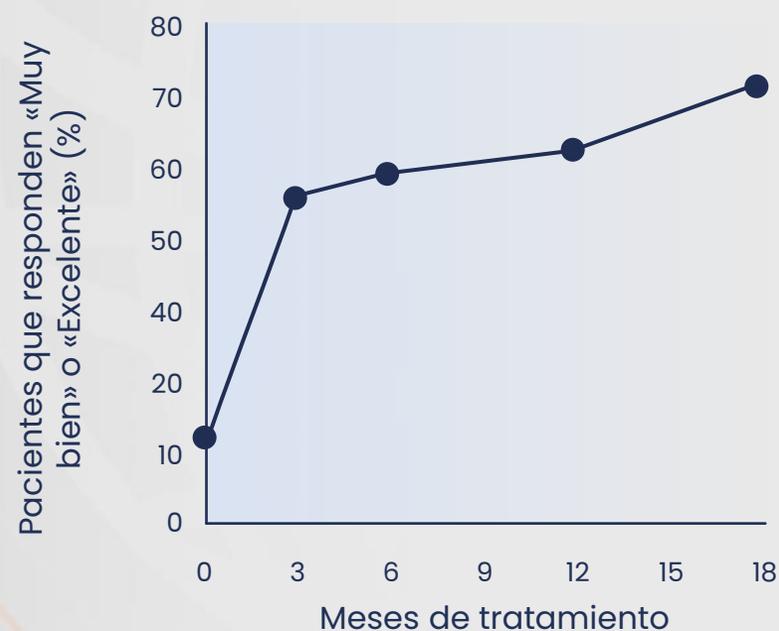


- N=563
- Adultos y adolescentes (≥ 12 años)
- DA de moderada a grave
- Dupilumab iniciado según el PI autorizado

Gravedad de la DA



Cuestionario PGAD



Terapia sistémica autorizada para la DA

Biológicos

Dupilumab¹

- AcM frente a IL-4R α
- Inhibe la señalización de IL-4 e IL-13

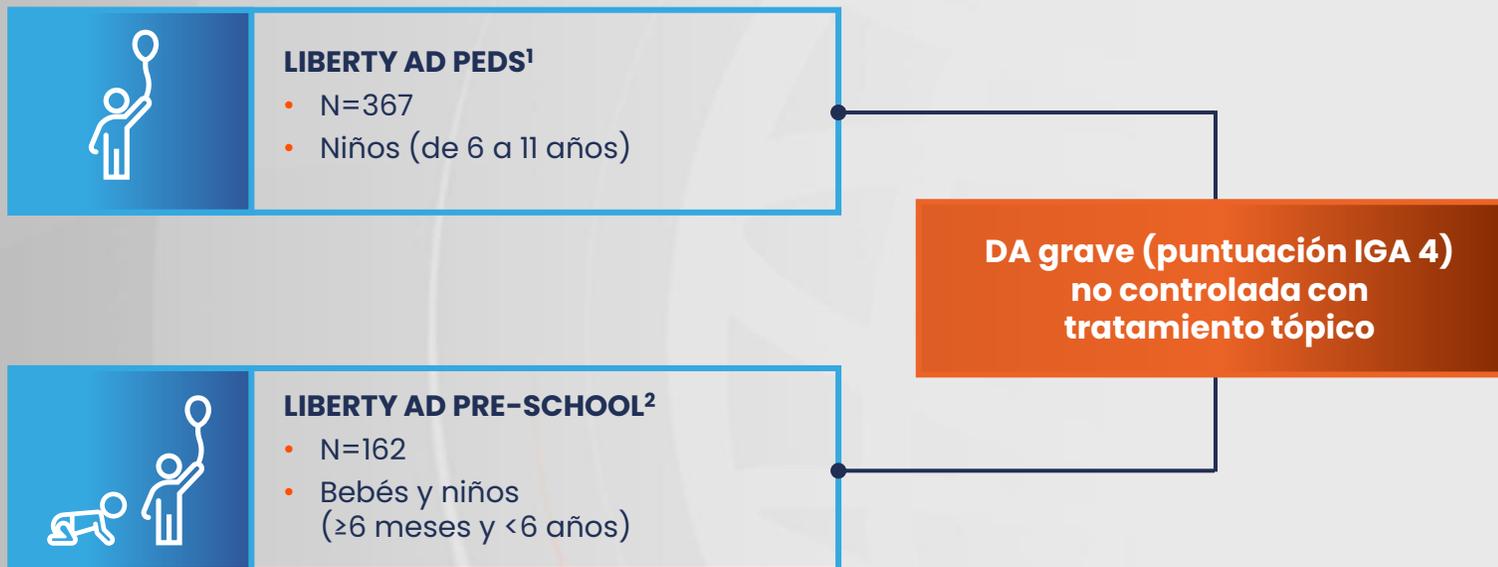
Historial de autorizaciones de la FDA para el uso de dupilumab en la DA de moderada a grave no controlada con tratamiento tópico²



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595–607; 2. FDA. Historial de autorizaciones de dupilumab disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761055 (último acceso el 13 de septiembre de 2021).

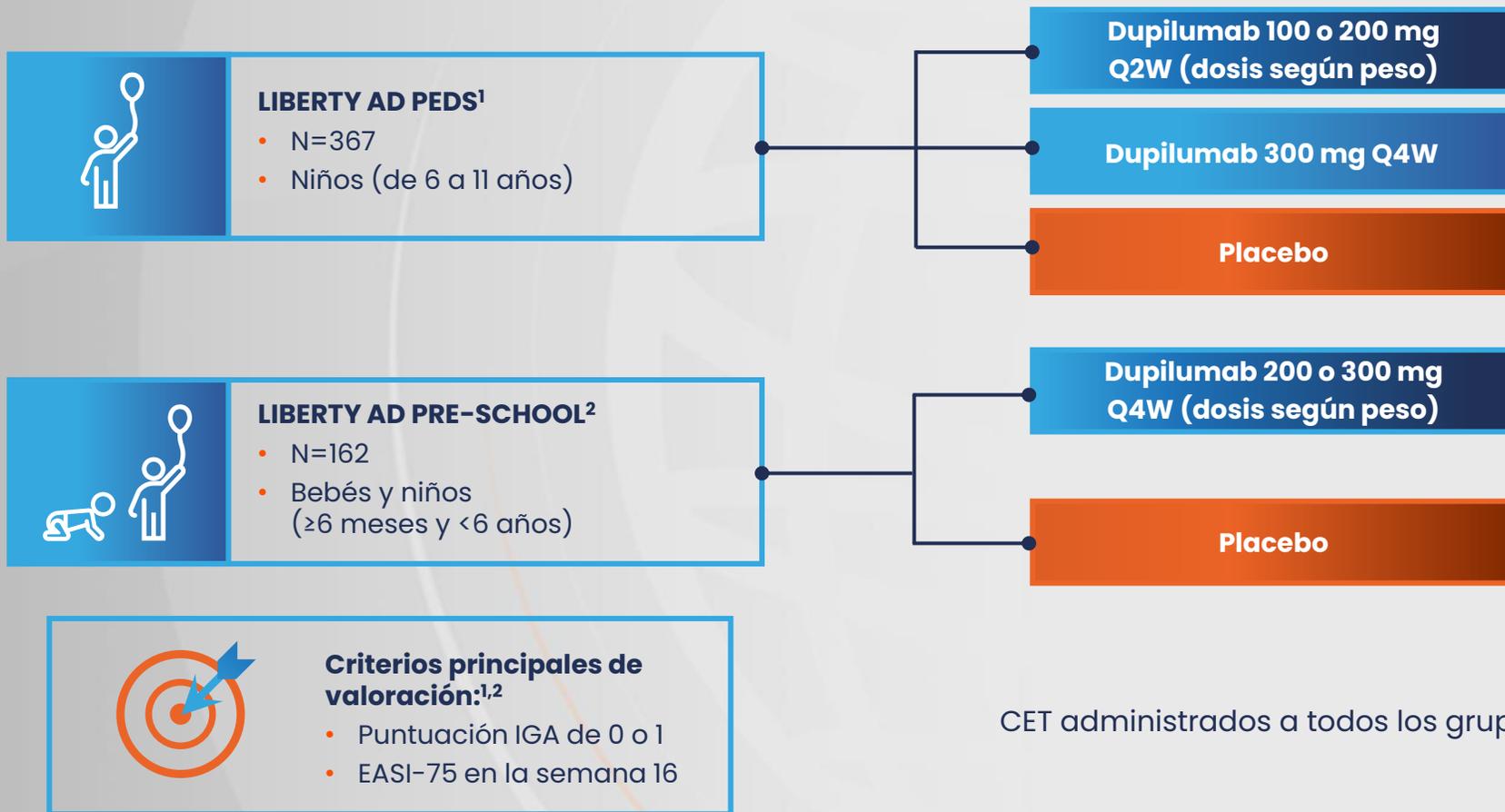
Ensayos de fase III de dupilumab en niños y bebés

Diseño del estudio



Ensayos de fase III de dupilumab en niños y bebés

Diseño del estudio



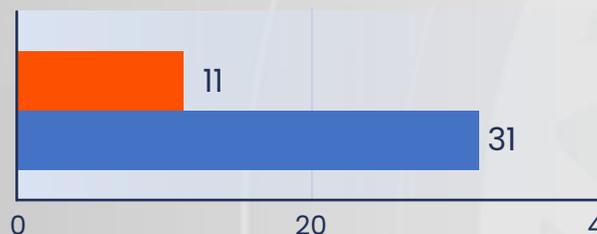
Ensayos de fase III de dupilumab en niños y bebés

Eficacia: Semana 16

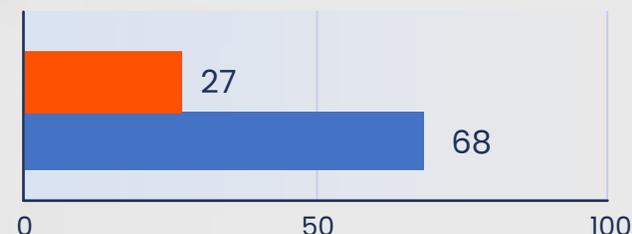
LIBERTY AD PEDI¹

- De 6 a 11 años
- Autorizado por la FDA²

Puntuación IGA de 0 o 1



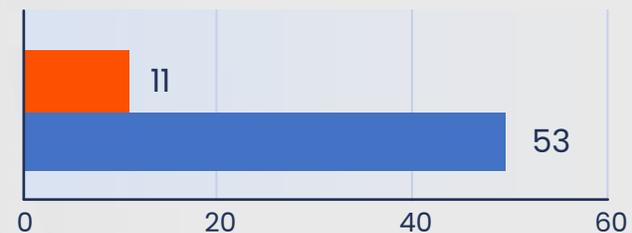
Mejora del EASI de al menos el 75% con respecto al valor inicial



Proporción de pacientes que alcanzan el criterio de valoración (%)

LIBERTY AD PRE-SCHOOL³

- ≥6 meses y <6 años
- Pendiente de autorización

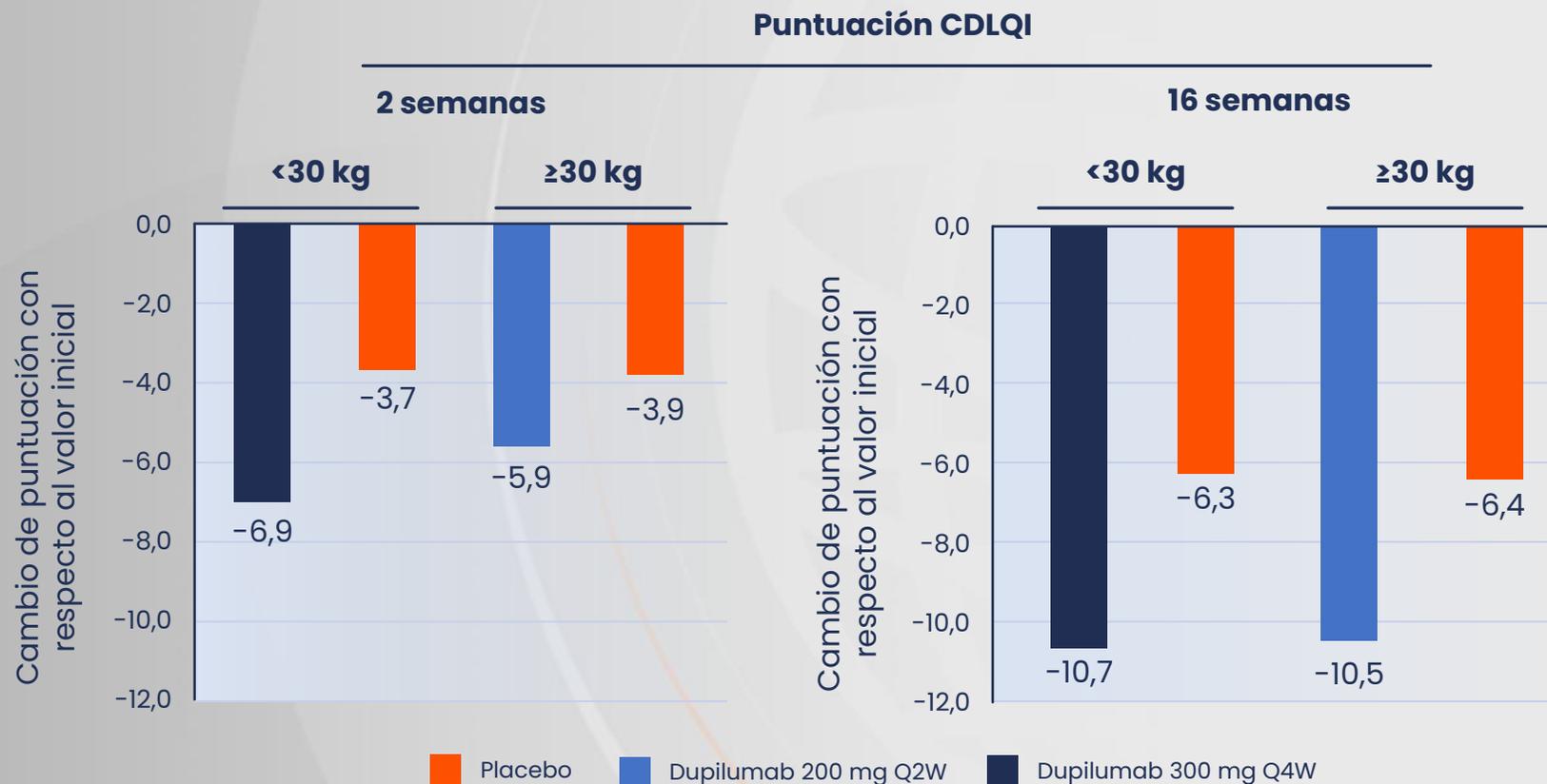


Proporción de pacientes que alcanzan el criterio de valoración (%)

- Placebo
- Dupilumab (todos los grupos combinados)

Impacto del tratamiento sistémico eficaz en la CdV de los niños

CdV en los niños: LIBERTY AD PEDS



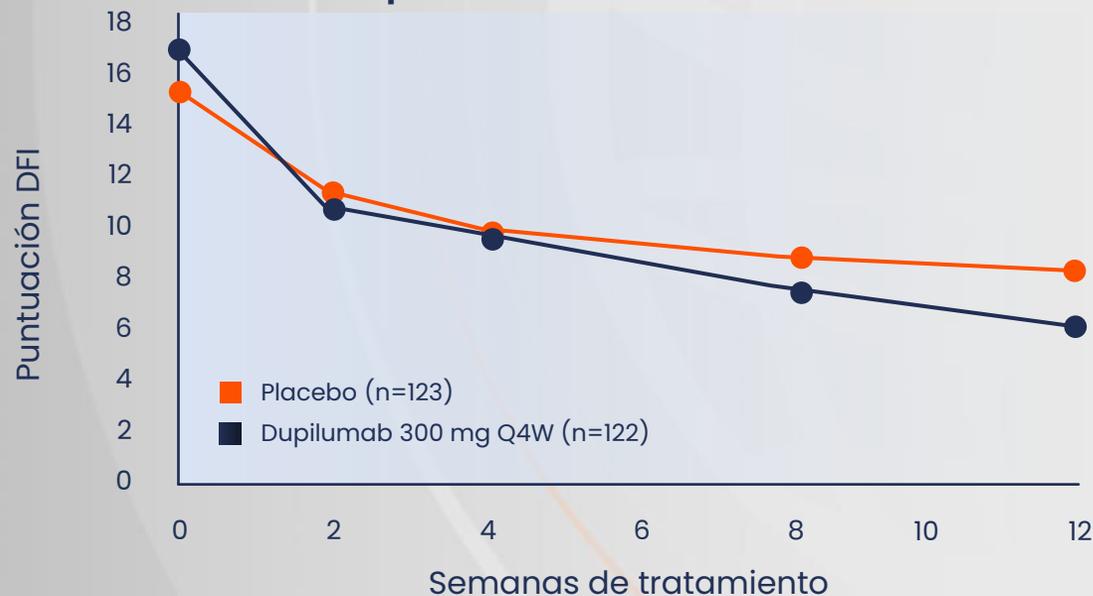
Impacto del tratamiento sistémico eficaz en la CdV de la familia

CdV en familias de niños: LIBERTY AD PEDS

Cuestionario DFI: Impacto de la DA en la vida familiar¹

- Tareas domésticas
- Preparación de alimentos
- Sueño
- Actividades de ocio familiar
- Compras
- Gastos
- Cansancio
- Malestar emocional
- Relaciones
- Ayuda con el tratamiento

Cambio de puntuación DFI con tratamiento sistémico²



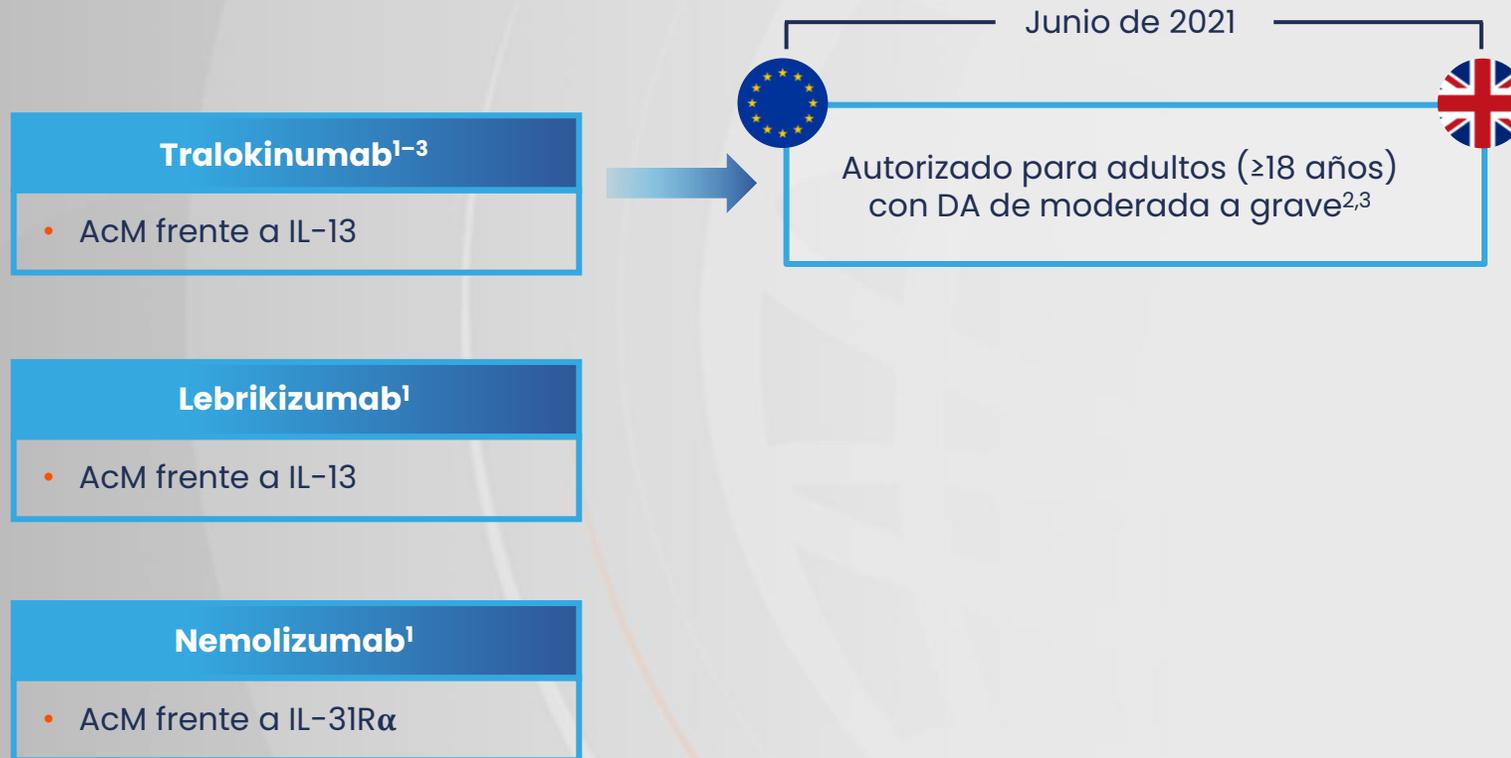
DFI, impacto familiar de la dermatitis.

1. Paller AS, et al. Presentado en el 30.º congreso de la Academia Europea de Dermatología y Venereología de 2021. Resumen n.º 1648;

2. Paller AS, et al. Presentado en el 30.º congreso de la Academia Europea de Dermatología y Venereología de 2021. Cartel n.º P0239.

Evolución del panorama clínico para la DA

Biológicos



Evolución del panorama clínico para la DA

Inhibidores de JAK

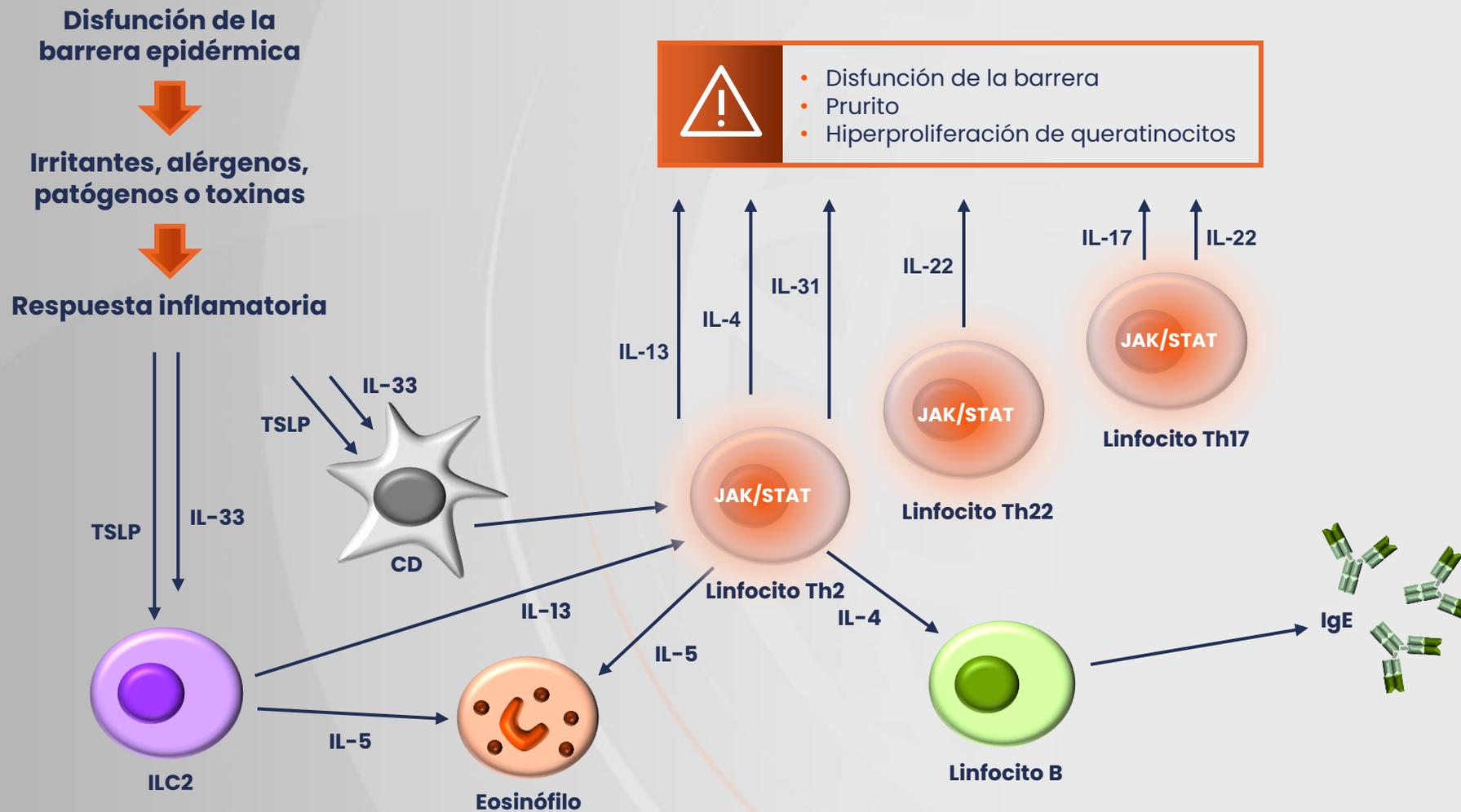


Resumen y conclusiones



¿Cómo pueden las terapias sistémicas emergentes cambiar el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave?

Fisiopatología de la DA



Terapias sistémicas emergentes dirigidas a la inflamación de tipo 2

Fármaco para DA en ensayos de fase III

Biológicos

Tralokinumab

- AcM frente a IL-13

Lebrikizumab

- AcM frente a IL-13

Nemolizumab

- AcM frente a IL-31R α

Inhibidores de JAK

Abrocitinib

- Inhibidor de JAK1

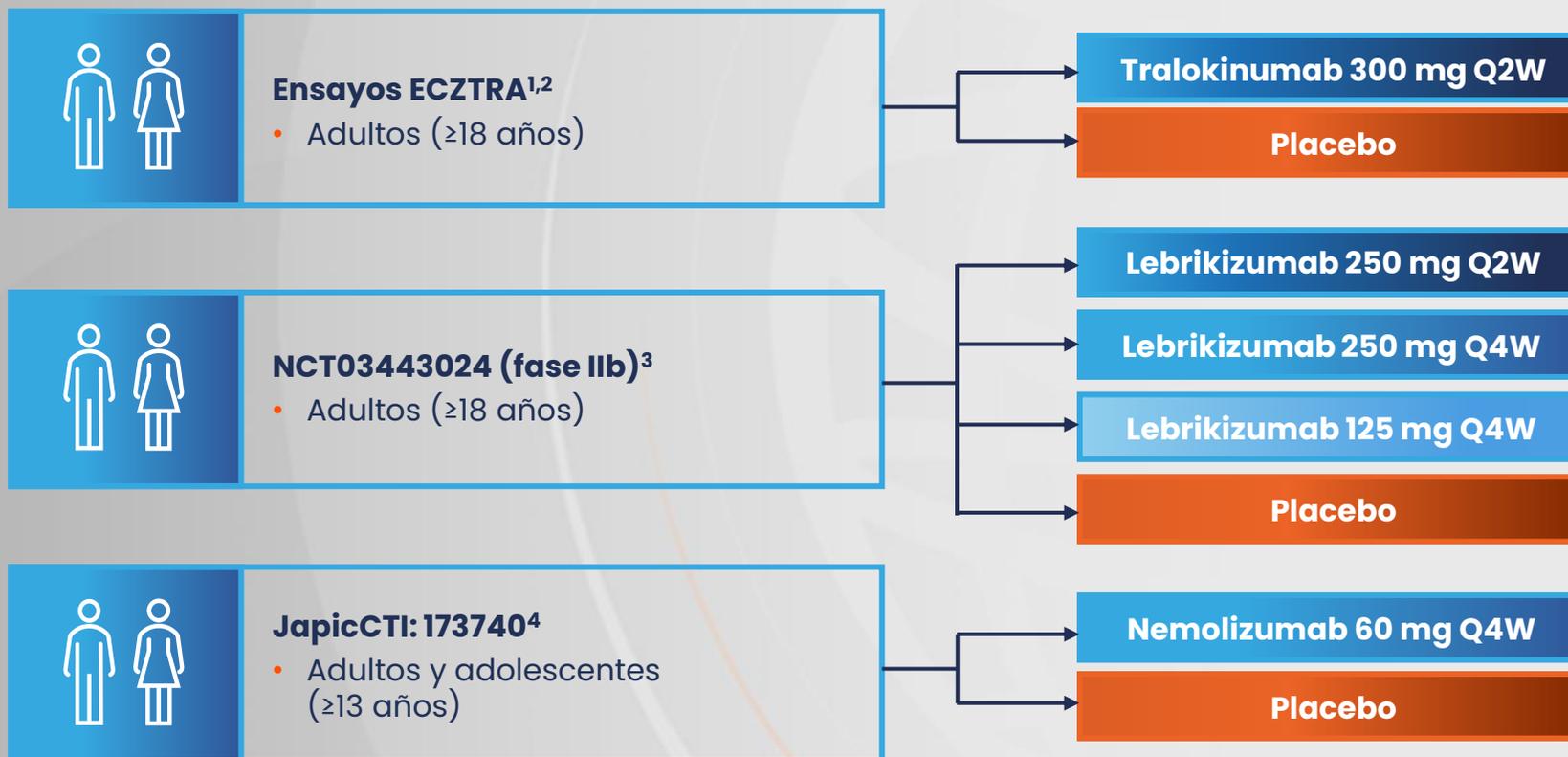
Upadacitinib

- Inhibidor de JAK1

Baricitinib

- Inhibidor de JAK1/2

Ensayos clínicos seleccionados que probaron biológicos para la DA



Q2W, una vez cada 2 semanas; Q4W, una vez cada 4 semanas.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63; 3. Thyssen JA, et al. Presentado en el 30.º congreso de la Academia Europea de Dermatología y Venereología de 2021. Resumen 1055; 4. Kabashima K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:141–50.

Biológicos sistémicos emergentes para la DA: Tralokinumab

Ensayos ECZTRA: Diseño del estudio

ECZTRA-1 y ECZTRA-2¹



- N=1596
- Adultos (≥ 18 años)
- DA de moderada a grave durante ≥ 1 año
- Respuesta inadecuada al tratamiento tópico
- Periodo de reposo farmacológico del tratamiento de DA antes de la aleatorización

ECZTRA-3²



- N=380
- Adultos (≥ 18 años)
- DA de moderada a grave durante ≥ 1 año
- Respuesta inadecuada al tratamiento tópico o sistémico
- CET administrados durante el ensayo

Biológicos sistémicos emergentes para la DA: Tralokinumab

Ensayos ECZTRA: Diseño del estudio

ECZTRA-1 y ECZTRA-2¹



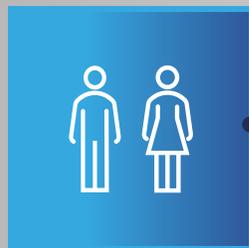
Periodo de reposo farmacológico del tratamiento tópico y sistémico

3:1

Tralokinumab 300 mg Q2W

Placebo

ECZTRA-3²



Tratamiento tópico permitido según las necesidades

2:1

Tralokinumab 300 mg Q2W

Placebo

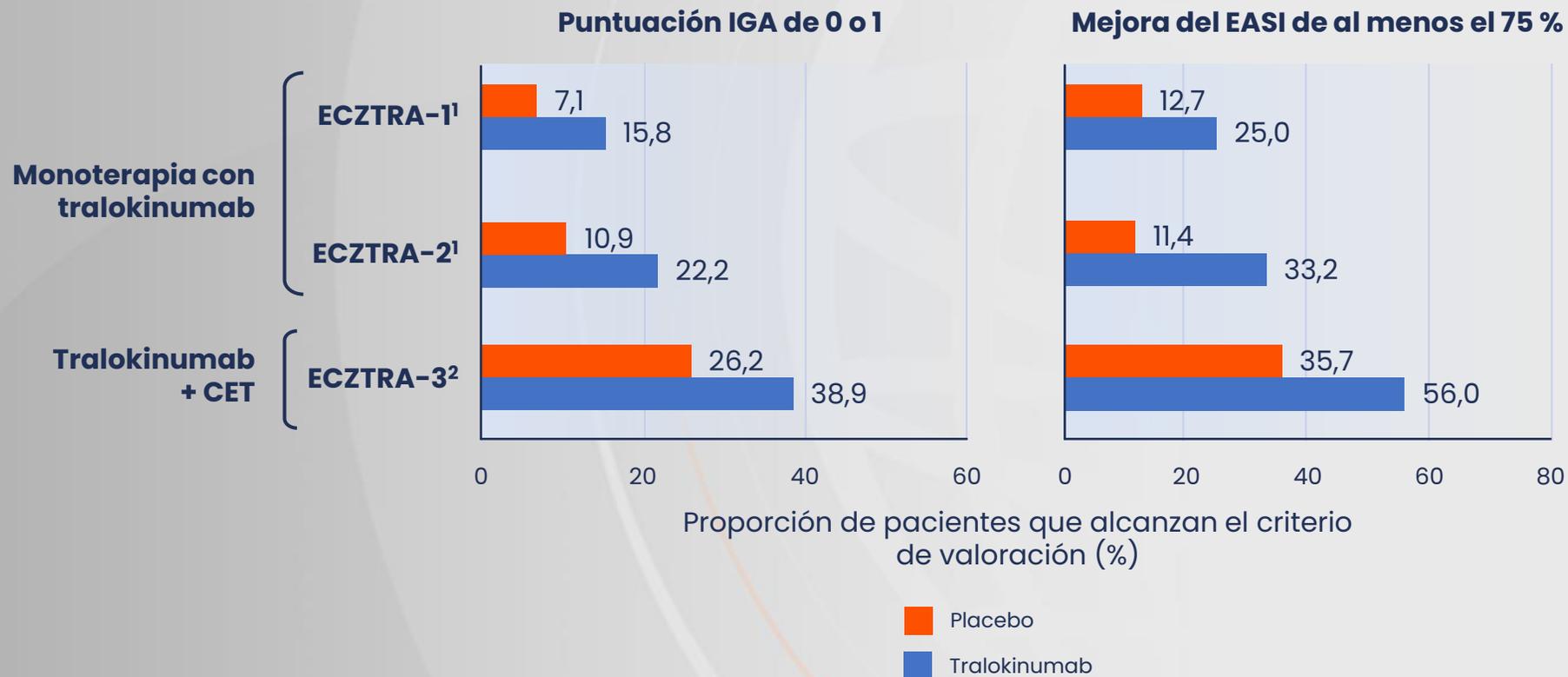


Criterios principales de valoración:

- Puntuación IGA de 0 o 1 en la semana 16
- EASI-75 en la semana 16

Biológicos sistémicos emergentes para la DA: Tralokinumab

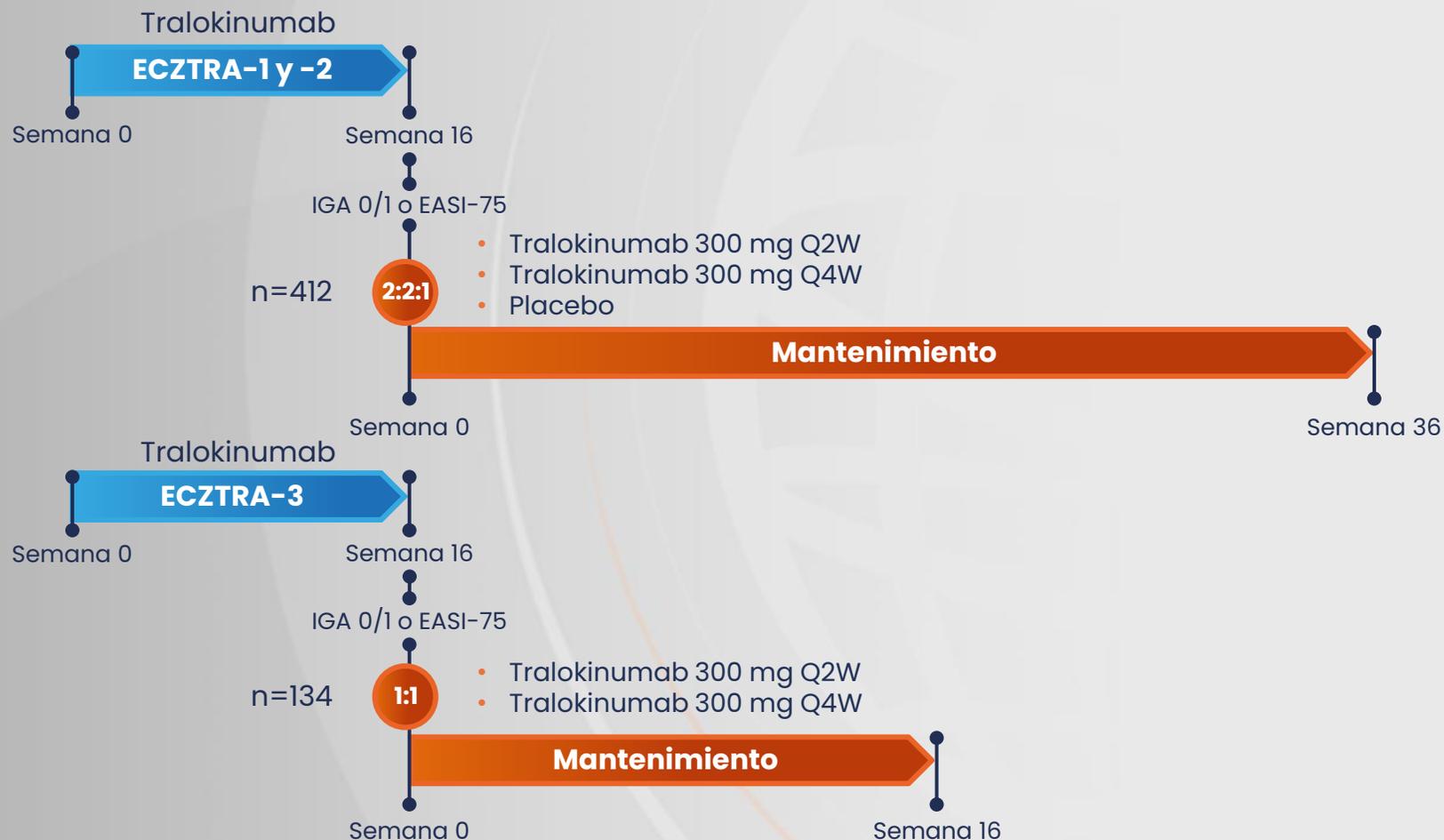
Ensayos ECZTRA: Principales resultados de eficacia



1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.

Biológicos sistémicos emergentes para la DA: Tratamiento de mantenimiento

Ensayos ECZTRA: Diseño del estudio de mantenimiento

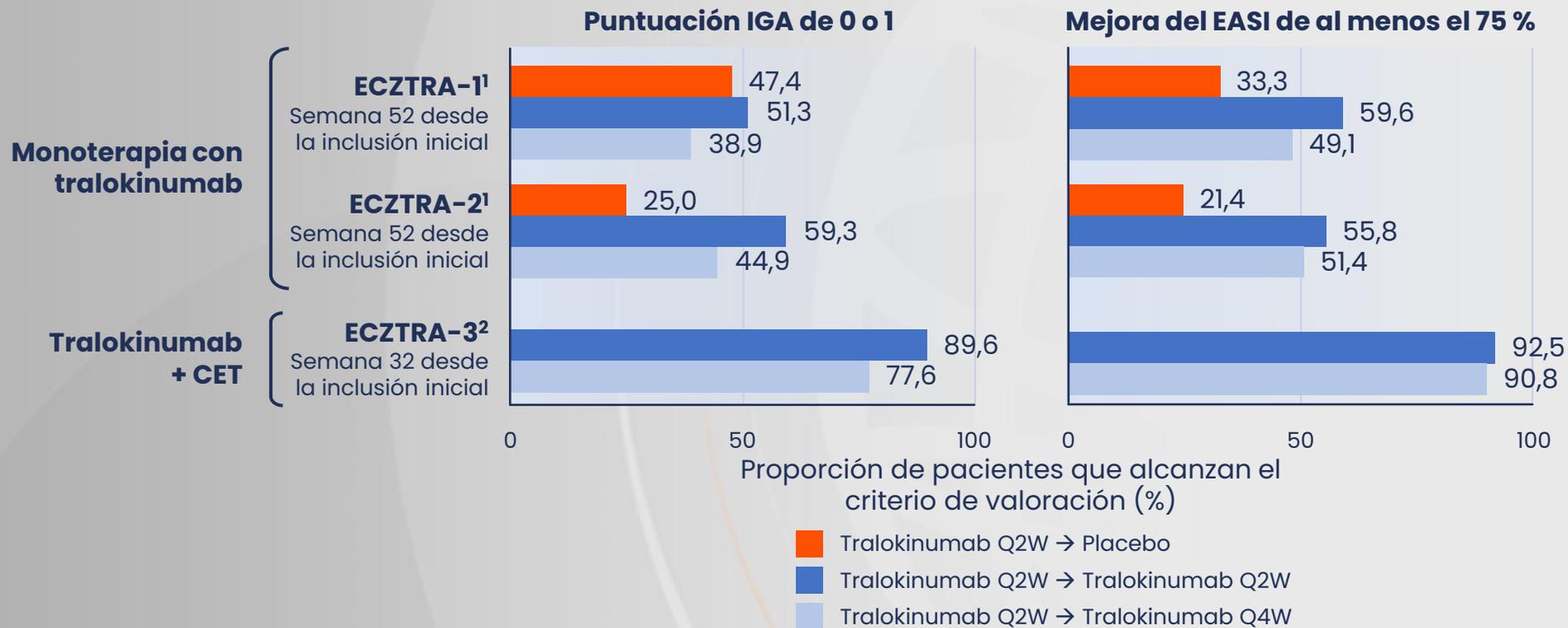


Q4W, cada 4 semanas.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–492; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.

Biológicos sistémicos emergentes para la DA: Tratamiento de mantenimiento

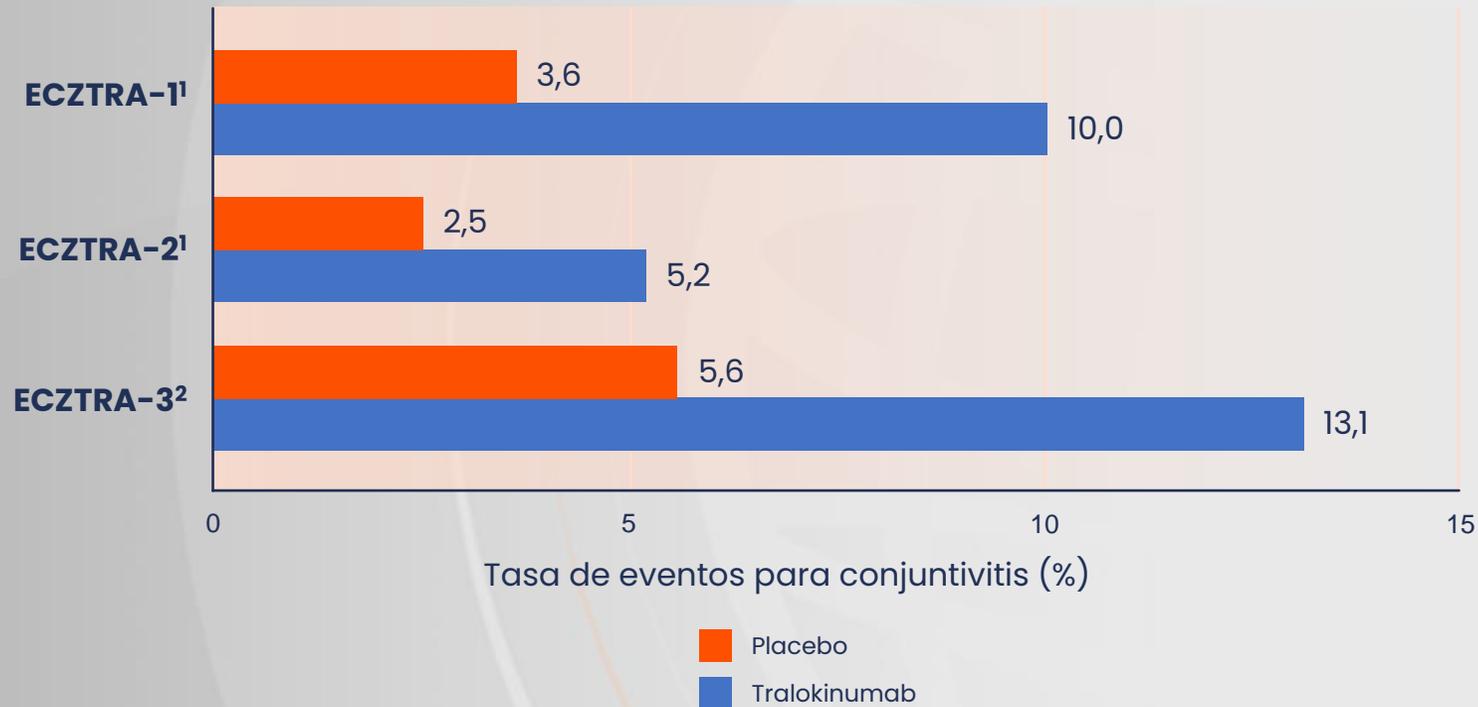
Ensayos ECZTRA: Resultados de eficacia de mantenimiento



Se mantuvo la respuesta de EASI-75 en 74–84,1 % de los pacientes de ECZTRA-1 y -2 tratados con tralokinumab durante >2 años (ensayo ECZTEND)³

Biológicos sistémicos emergentes para la DA: Perfil de seguridad

Ensayos ECZTRA: Incidencia de conjuntivitis

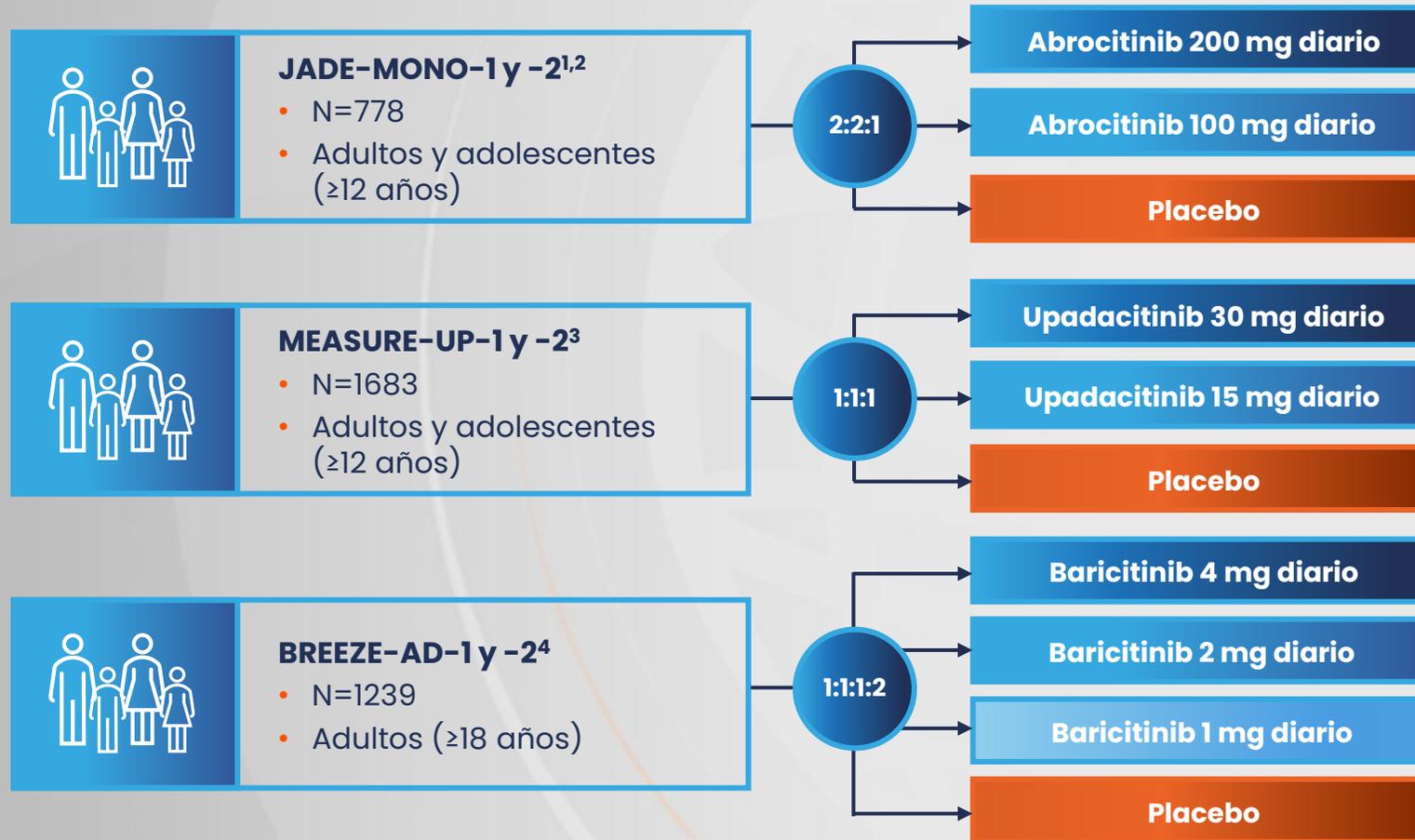


! Se observó una mayor incidencia de conjuntivitis en pacientes que recibían tralokinumab

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92; 2. Silverberg JI, et al.. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.

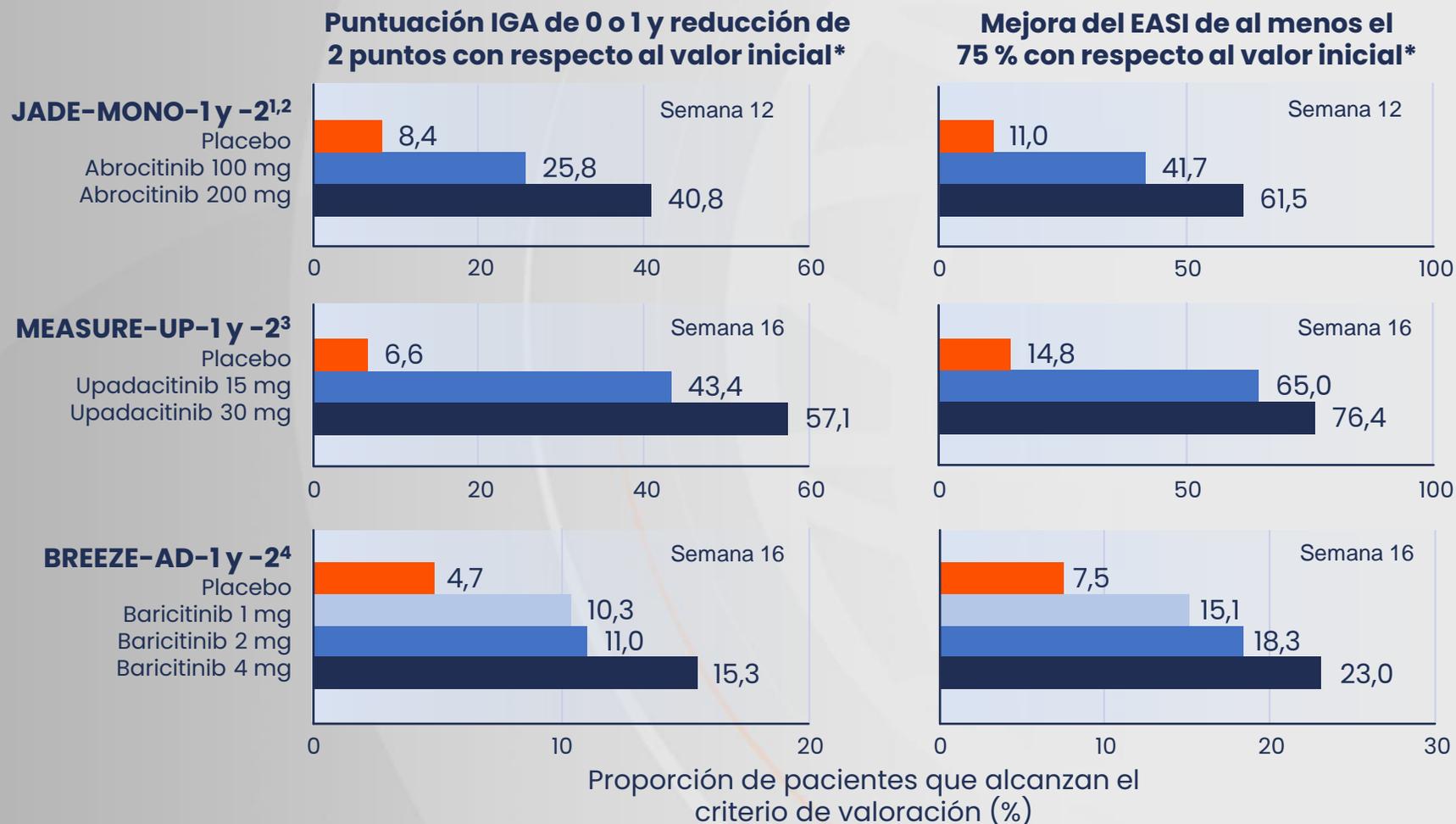
Ensayos de fase III de monoterapia con inhibidores de JAK para la DA

Diseño del estudio



Ensayos de fase III de monoterapia con inhibidores de JAK para la DA

Resultados del estudio

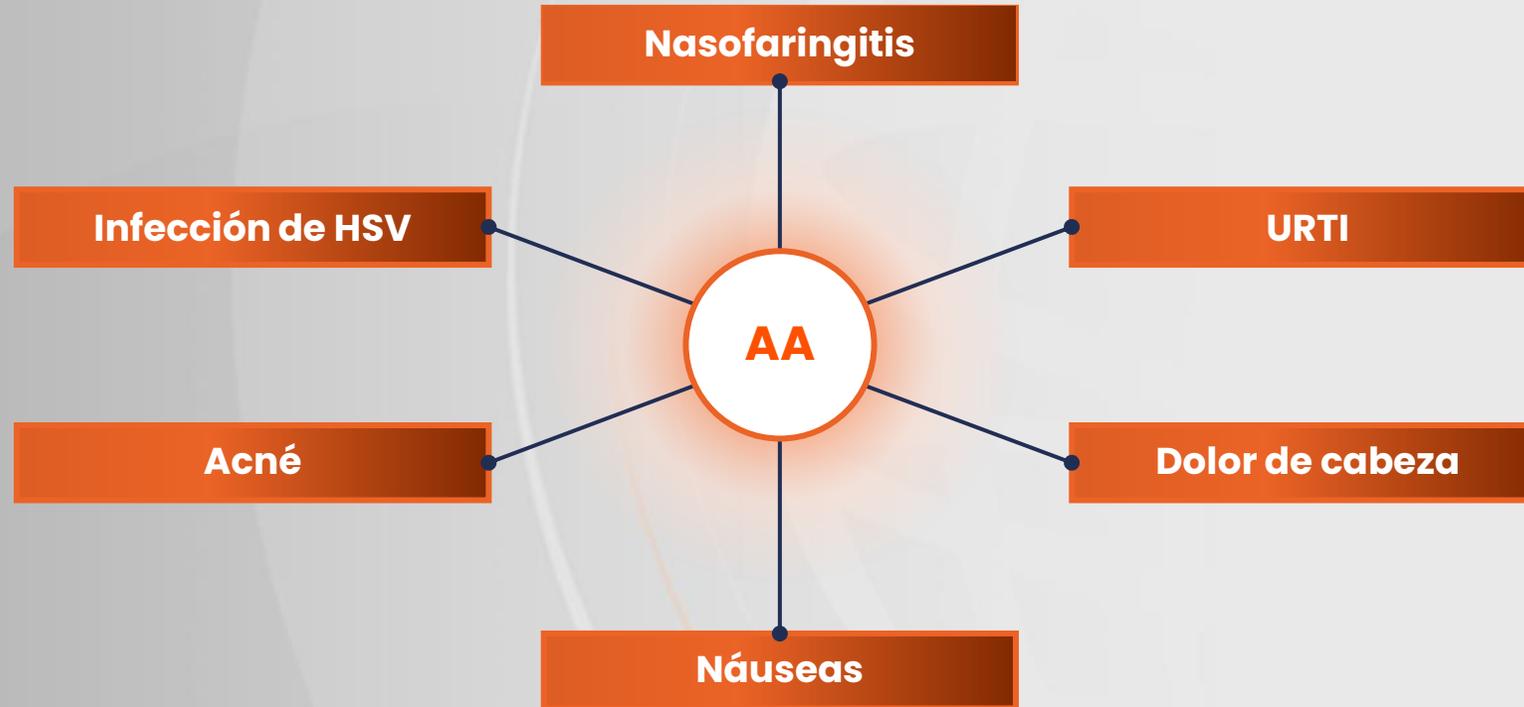


*No se pueden realizar comparaciones entre ensayos.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255–66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863–73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151–68;

4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.

Inhibidores de JAK: AA comunicados frecuentemente



AA, acontecimiento adverso; HSV, virus del herpes simple; URTI, infección respiratoria de vías altas.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255–66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863–73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151–68; 4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.

Inhibidores de JAK: Tratamiento de mantenimiento

TRATAMIENTO JADE

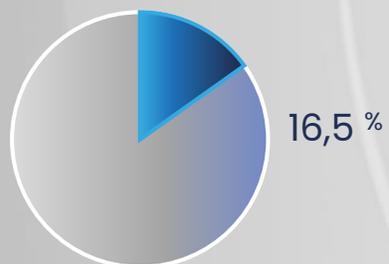
Diseño del estudio¹



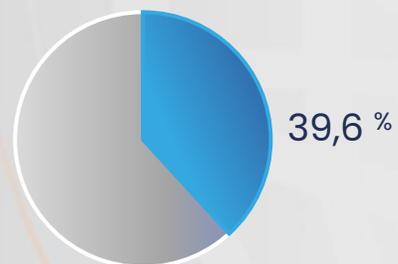
- N=1233
- Adultos y adolescentes (≥ 12 años)
- Inducción abierta con abrocitinib 200 mg durante 12 semanas
- Los pacientes que respondieron a la inducción se aleatorizaron 1:1:1

Proporción de pacientes con crisis durante el tratamiento de mantenimiento²

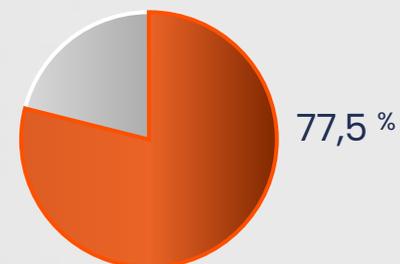
Abrocitinib 200 mg



Abrocitinib 100 mg



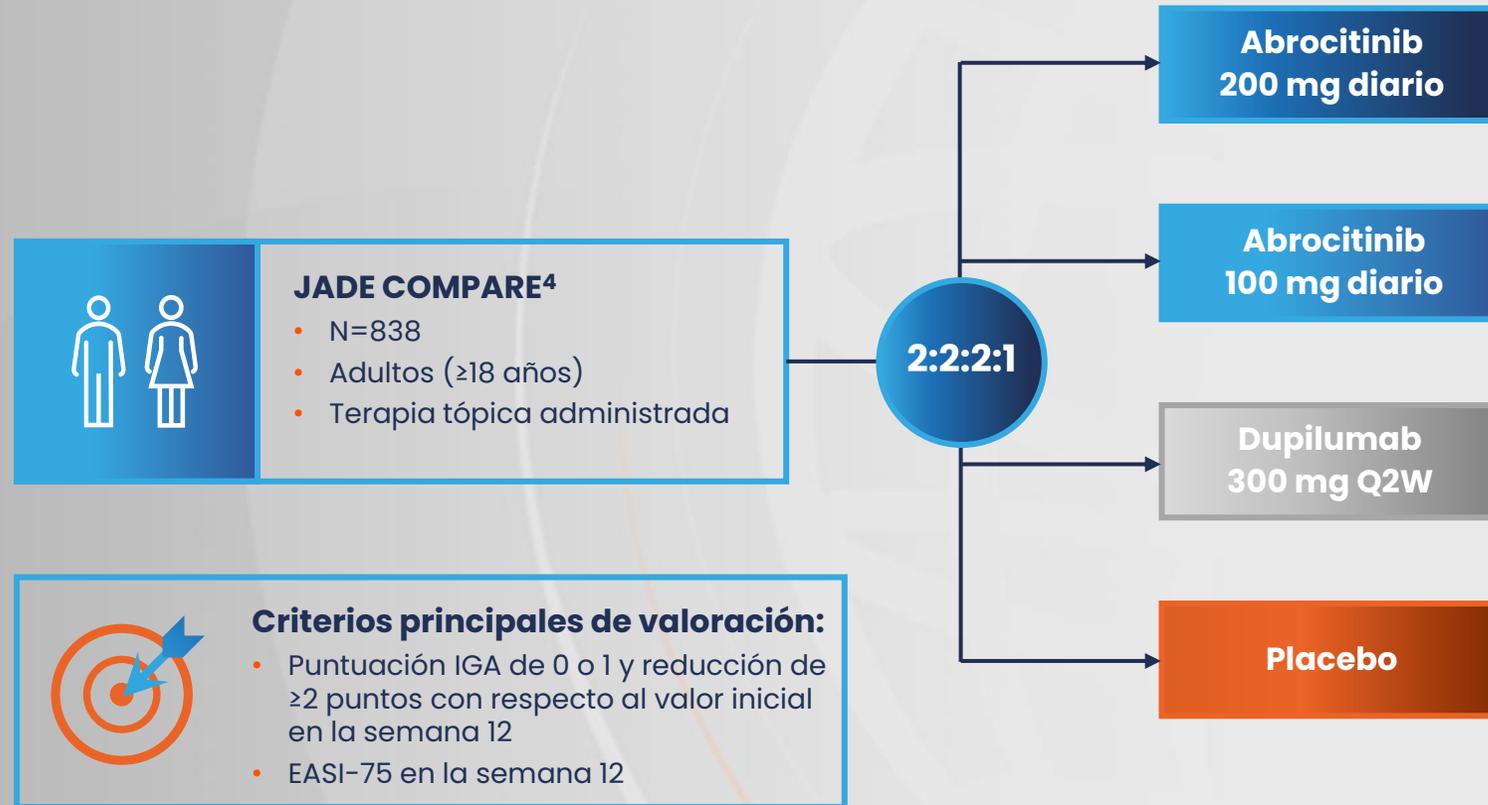
Placebo



El tratamiento de mantenimiento con abrocitinib redujo el riesgo de crisis en pacientes con DA de forma dependiente de la dosis²

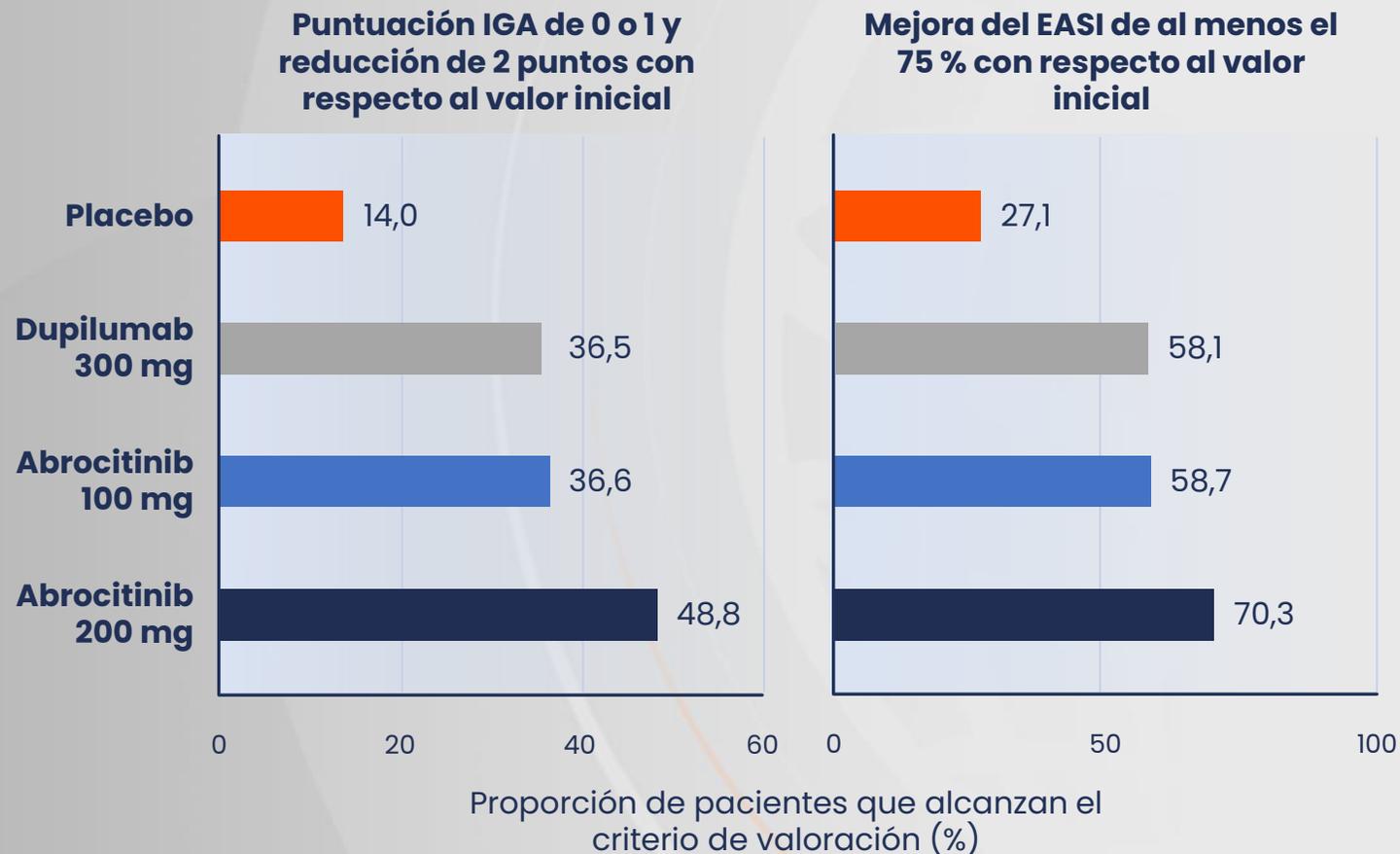
Inhibidores de JAK frente a biológicos: Abrocitinib frente a dupilumab

JADE COMPARE: Diseño del estudio



Inhibidores de JAK frente a biológicos: Abrocitinib frente a dupilumab

JADE COMPARE: Eficacia



El futuro del tratamiento sistémico para la DA de moderada a grave

Ciclosporina A

Dupilumab

Nuevos biológicos

Inhibidores de JAK