

Crescere con la dermatite atopica: ottenere esiti duraturi nella malattia da moderata a grave



Dott.ssa Melinda Gooderham
SKiN Centre for Dermatology
Probity Medical Research, Queen's University
Peterborough, Ontario, Canada

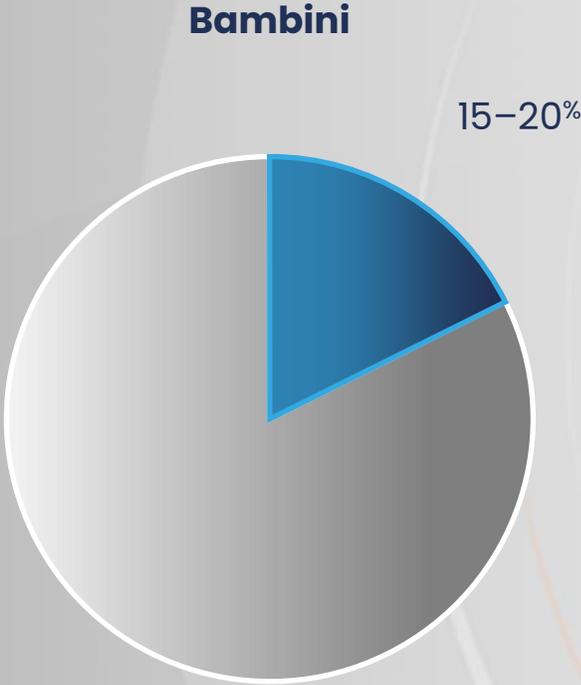
Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME® al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati.*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME® di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME® e USF Health*
- *USF Health e touchIME® declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

Perché una valutazione accurata del peso della dermatite atopica da moderata a grave è fondamentale?

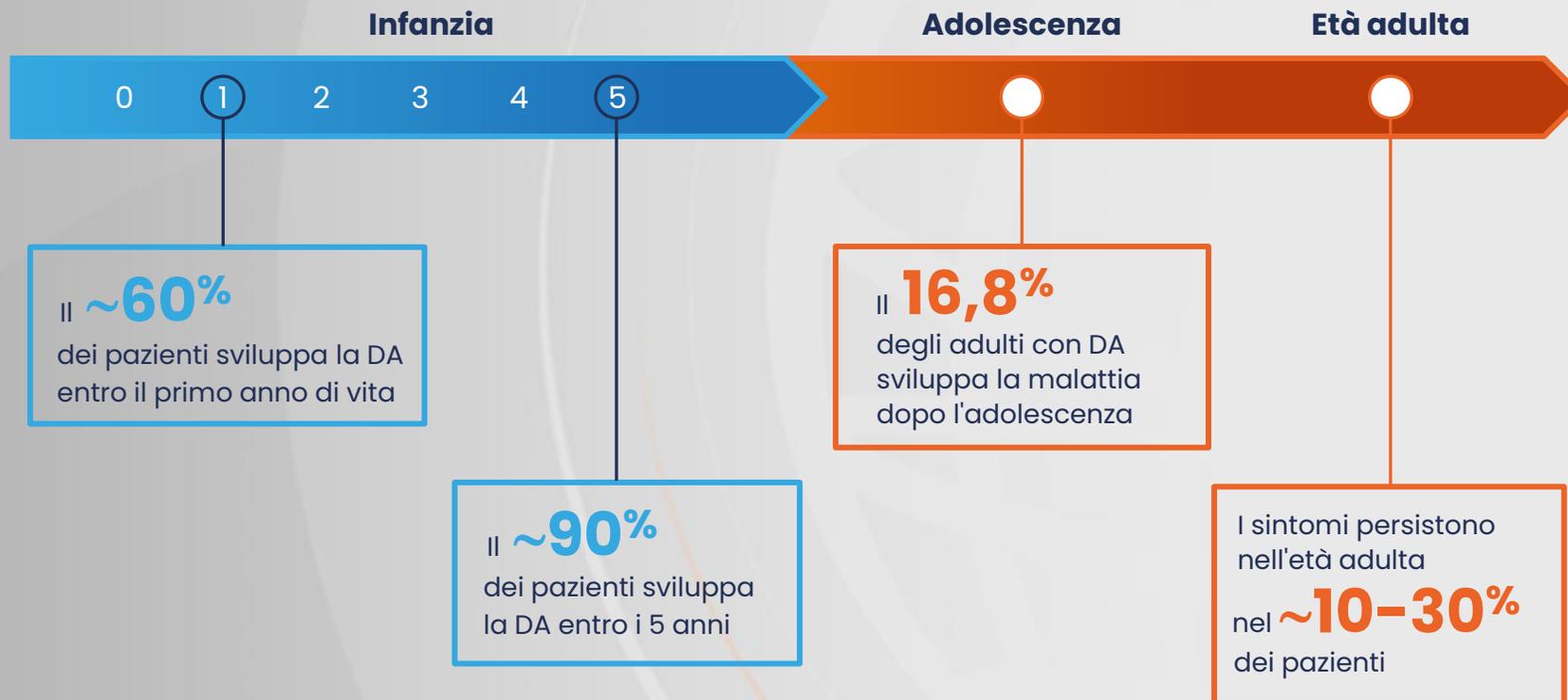
Dermatite atopica

Incidenza a livello mondiale



Dermatite atopica

Insorgenza e persistenza dei sintomi



Il percorso del paziente

Caratteristiche cliniche essenziali¹



Adulti

- Prurito
- Lesioni eritematose della pelle e vescicole
 - Storia di coinvolgimento flessurale
 - Escluse le regioni di inguine e ascelle



Neonati e bambini

- Prurito
- Lesioni eritematose della pelle e vescicole
 - Coinvolgimento di viso, collo, estensori
 - Storia di coinvolgimento flessurale
 - Esclusa la regione di inguine e ascelle

Sintomi iniziali e diagnosi

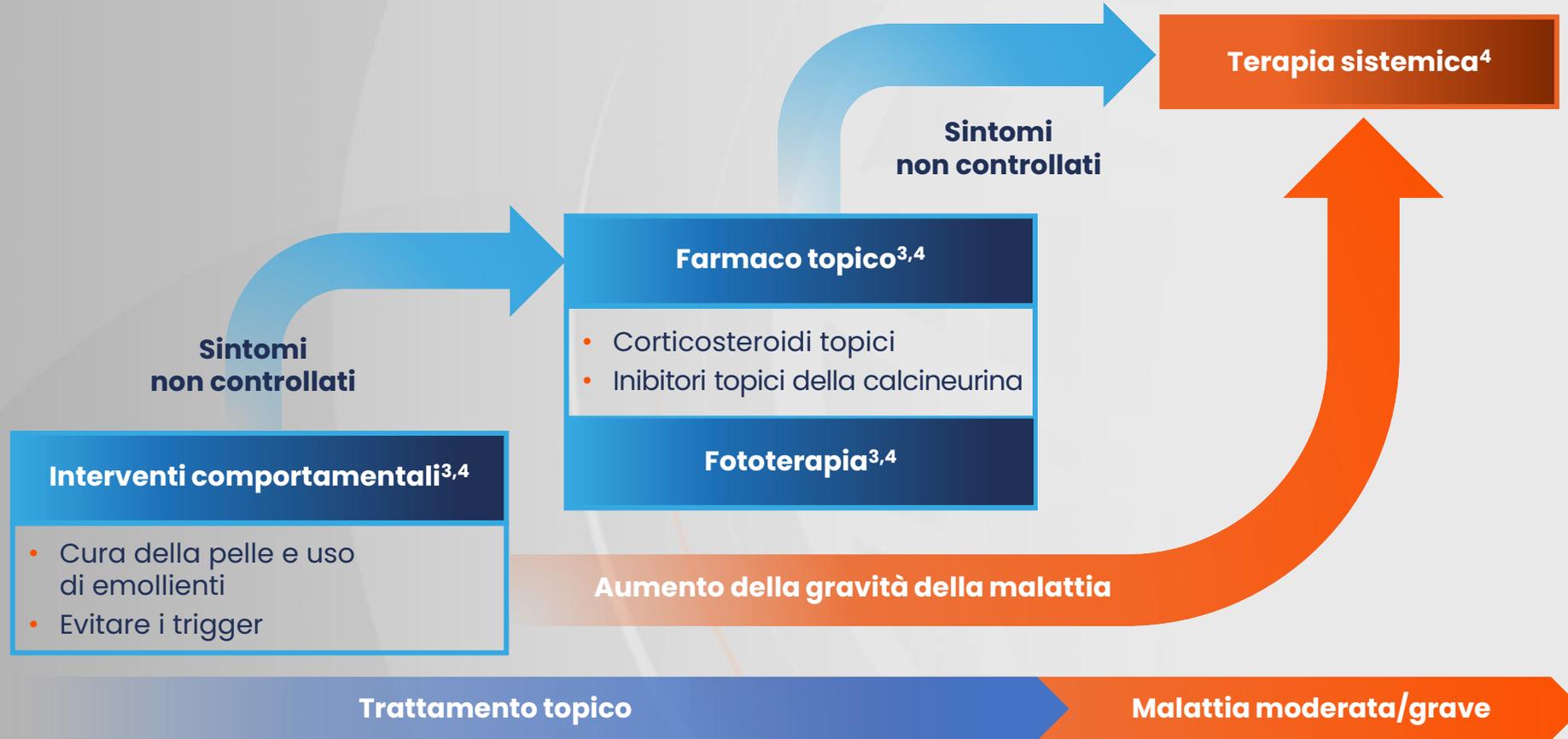
Condizioni infiammatorie croniche recidivanti²

Tre diverse fasi cliniche:

- Acuta (eruzione vescicolare, essudazione, croste)
- Subacuta (papule e placche secche, squamose ed eritematose)
- Cronica (lichenificazione, ispessimento)

Presentazione clinica

Il percorso del paziente



Il peso dei sintomi ricorrenti della DA

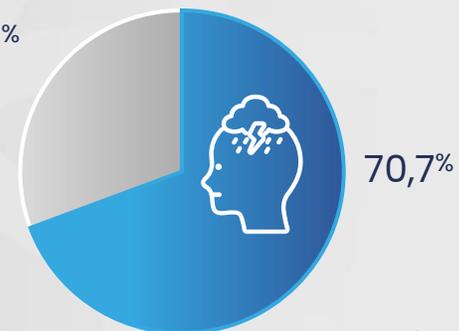


Adulti con punteggio DLQI della DA da moderata a grave ≥ 6 , (N=1.017)

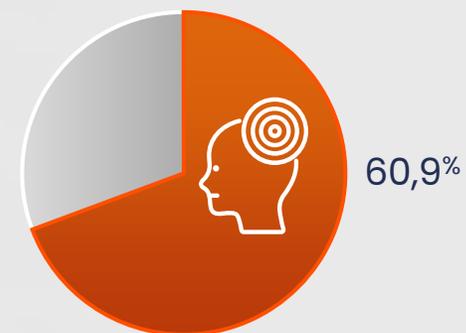
Disturbi del sonno



Depressione



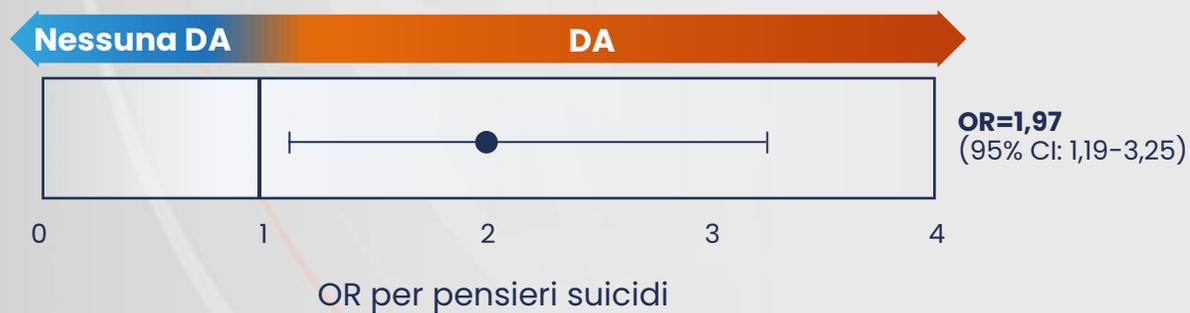
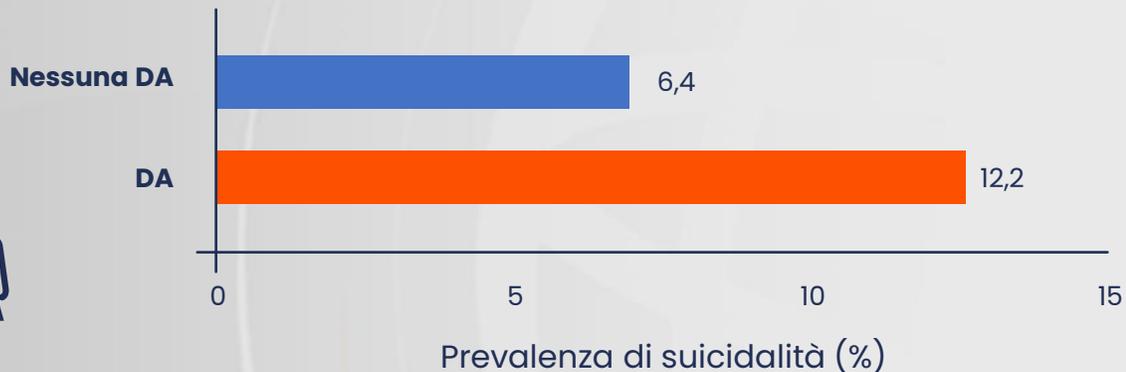
Ansia



- Ridotta salute fisica e mentale
- Aumento della compromissione delle capacità lavorative

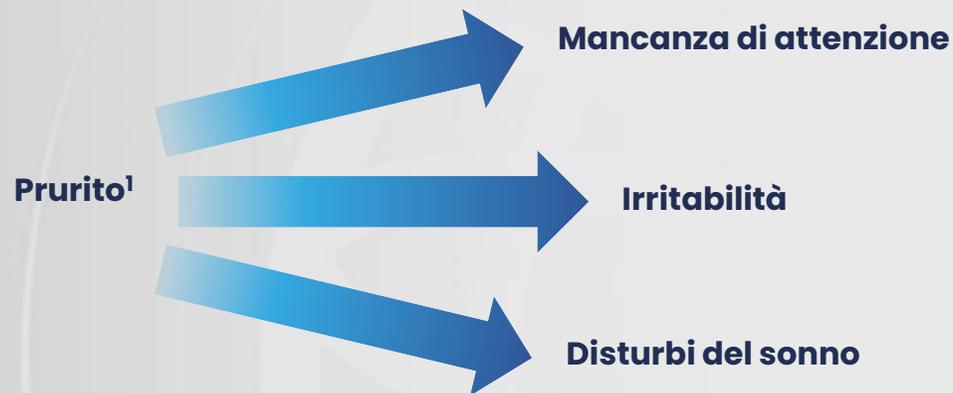
Il peso dei sintomi ricorrenti della DA

Suicidalità: Meta-analisi di 14 studi

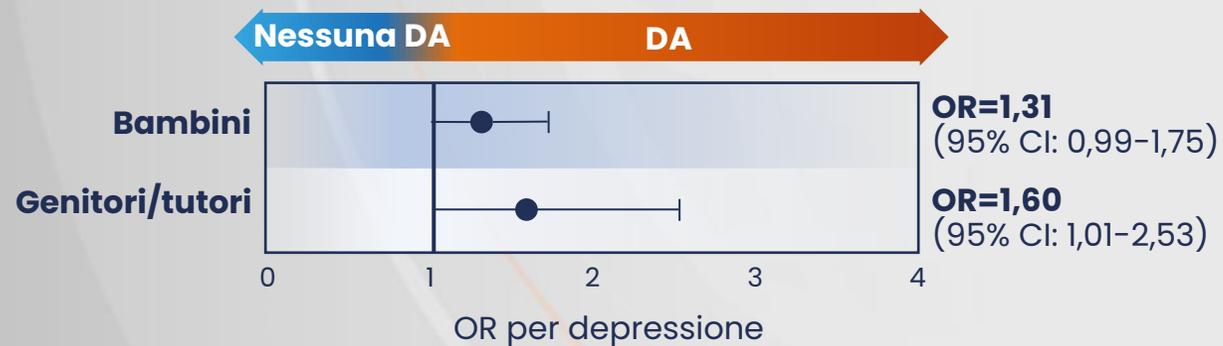


Il peso dei sintomi ricorrenti della DA

Impatto sui bambini e sulle loro famiglie

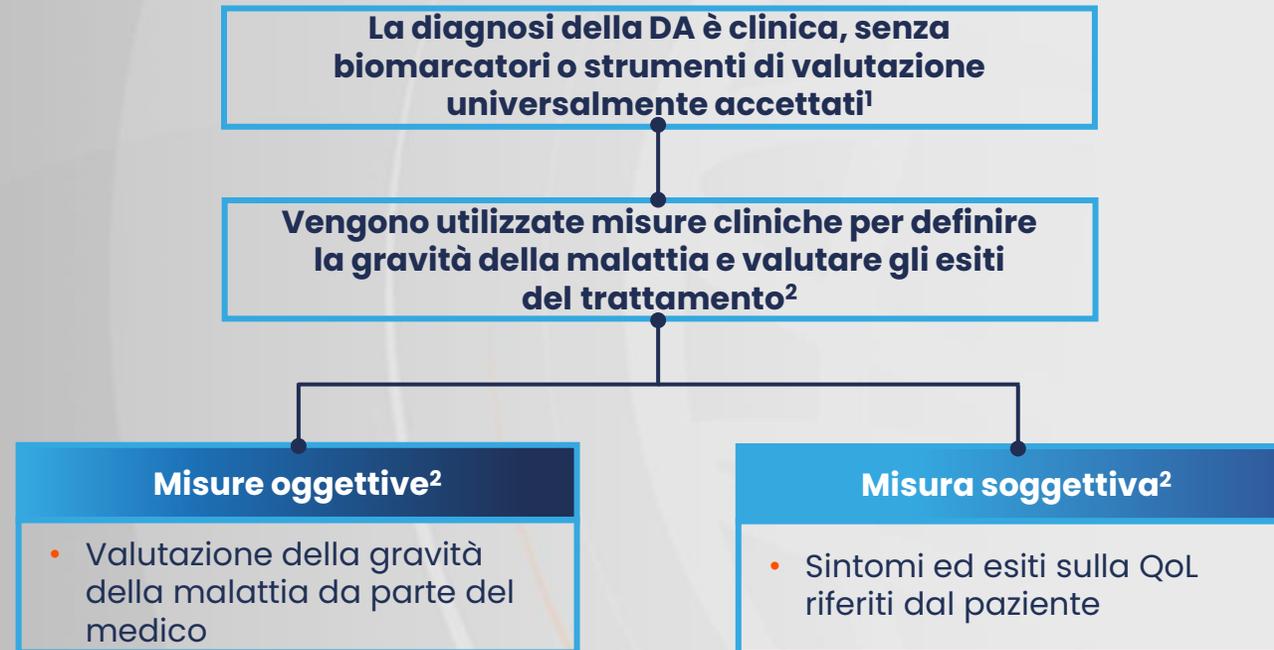


Aumento OR per depressione nei bambini con DA e nei loro genitori²



1. Na CH, et al. *Children*. 2019;6:133; 2. Patel KR, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:402-10.

Valutazione della gravità della DA e del suo impatto sulla QoL del paziente



Valutazione della gravità della DA e del suo impatto sulla QoL del paziente

I gruppi di gravità della malattia sono utilizzati per studi clinici e la gestione pratica

Grave

Moderata

Lieve

Non esiste un "gold standard" per definire i gruppi di gravità della malattia

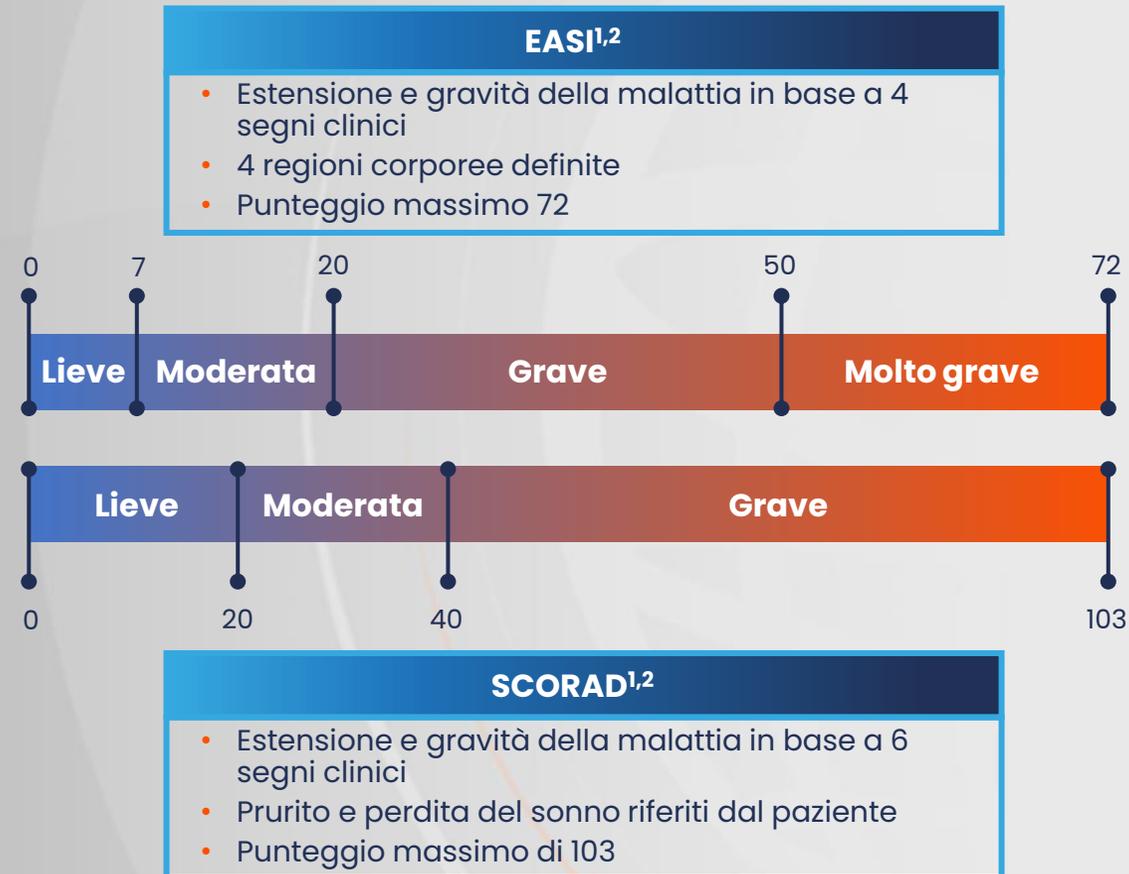
Valutazione della gravità della DA e del suo impatto sulla QoL del paziente

Misure oggettive

Strumento	Descrizione
EASI	<ul style="list-style-type: none">• Estensione e gravità della malattia in base a 4 segni clinici• 4 regioni corporee definite• Punteggio massimo 72
SCORAD	<ul style="list-style-type: none">• Estensione e gravità della malattia in base a 6 segni clinici• Prurito e perdita del sonno riferiti dal paziente• Punteggio massimo di 103
PGA	<ul style="list-style-type: none">• Gravità complessiva della malattia in un determinato momento• Scala di gravità in 6 punti
BSA	<ul style="list-style-type: none">• Estensione della malattia come percentuale della superficie corporea totale
ADSI	<ul style="list-style-type: none">• Eritema, escoriazione, essudazione, lichenificazione e prurito• Ciascuno valutato con una scala in 4 punti
SASSAD	<ul style="list-style-type: none">• 6 segni clinici• 6 punti sul corpo

EASI e SCORAD sono le uniche misure di esito che sono state convalidate per l'uso sia negli studi clinici che in ambito clinico

Valutazione della gravità della DA e del suo impatto sulla QoL del paziente



Valutazione della gravità della DA e del suo impatto sulla QoL del paziente

Misure soggettive, riferite dal paziente

Gravità dei sintomi

Strumento	Descrizione
POEM ¹	<ul style="list-style-type: none">Gravità e durata di 7 sintomi riscontrati nella settimana precedente
Prurito NRS ¹	<ul style="list-style-type: none">Prurito segnalato dal paziente in una scala da 0 a 10
Dolore cutaneo NRS ²	<ul style="list-style-type: none">Prurito segnalato dal paziente in una scala da 0 a 10

Qualità della vita

Strumento	Descrizione
DLQI ¹	<ul style="list-style-type: none">Questionario di 10 domande per valutare l'impatto sulle attività quotidiane, sul sonno e sulla QoL complessiva

Le scale NRS per POEM, DLQI e prurito sono spesso utilizzate negli studi clinici sulla DA

Valutazione della gravità della DA e del suo impatto sulla QoL del paziente

QoL dei pazienti pediatrici e dei loro genitori/tutori

Strumenti di dermatologia generale

- Indice di qualità della vita del paziente dermatologico (DLQI)
- Indice di qualità della vita del bambino dermatologico (CDLQI)
- Indice di qualità della vita della famiglia di un paziente dermatologico (FLQI)
- Indice di QoL del neonato affetto da dermatite (IDQoL)
- Skindex adolescenti
- Sondaggio QoL bambini

Strumenti specifici per la DA

- Indice familiare dermatite (DFI)
- Scala di impatto della DA nell'infanzia (CADIS)
- Impatto della DA nell'infanzia (CIAD)
- Modulo DA DISABKIDS
- Indice di QoL dei genitori nella DA (PIQoL-DA)
- QoL negli assistenti primari di bambini affetti da DA (QPCAD)
- QoL nei genitori di bambini affetti da DA

Sintesi e conclusioni

Perché è importante valutare la gravità della malattia?

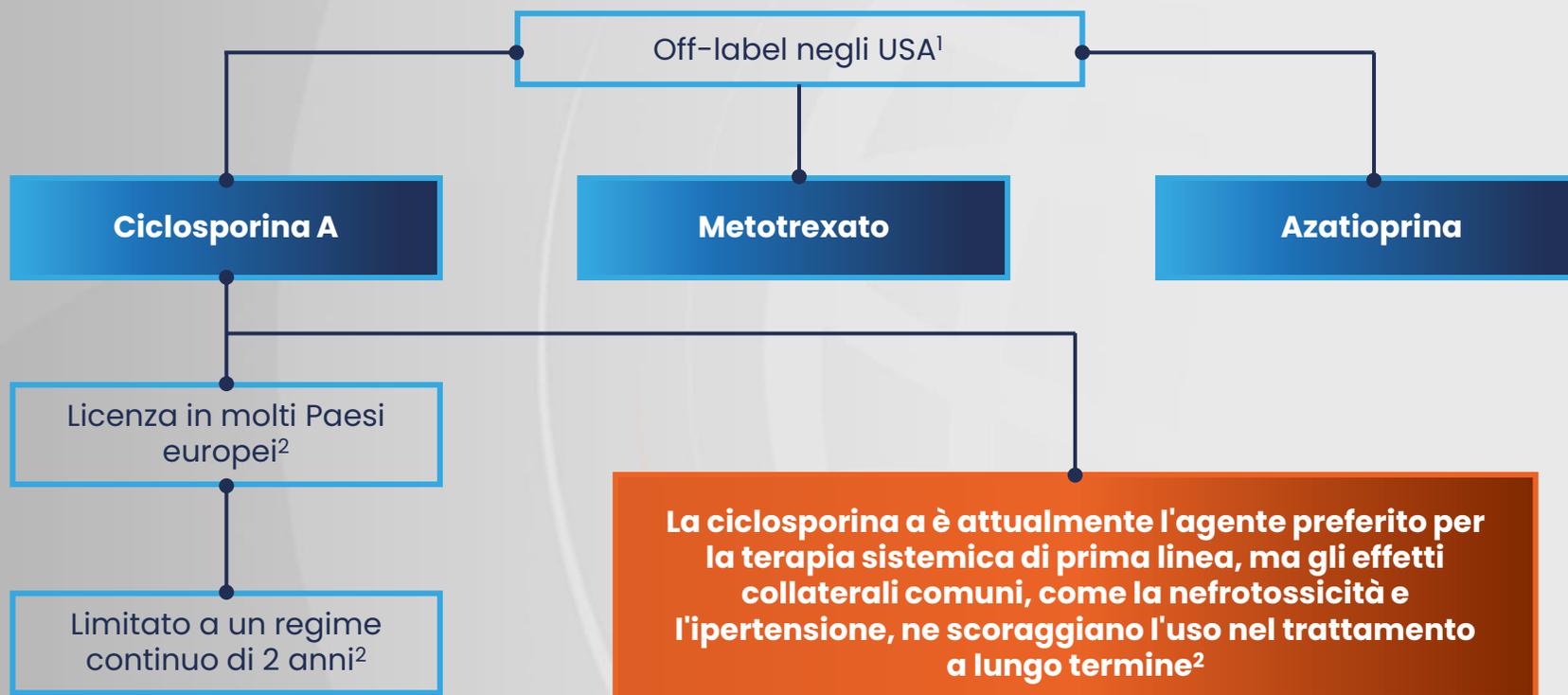


La terapia sistemica può ottenere un controllo prolungato di segni, sintomi e qualità della vita nella dermatite atopica?

Terapia sistemica nell'attuale percorso di trattamento della DA



Terapia sistemica convenzionale per 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 sistemica approvata per la DA

Biologici

Dupilumab¹

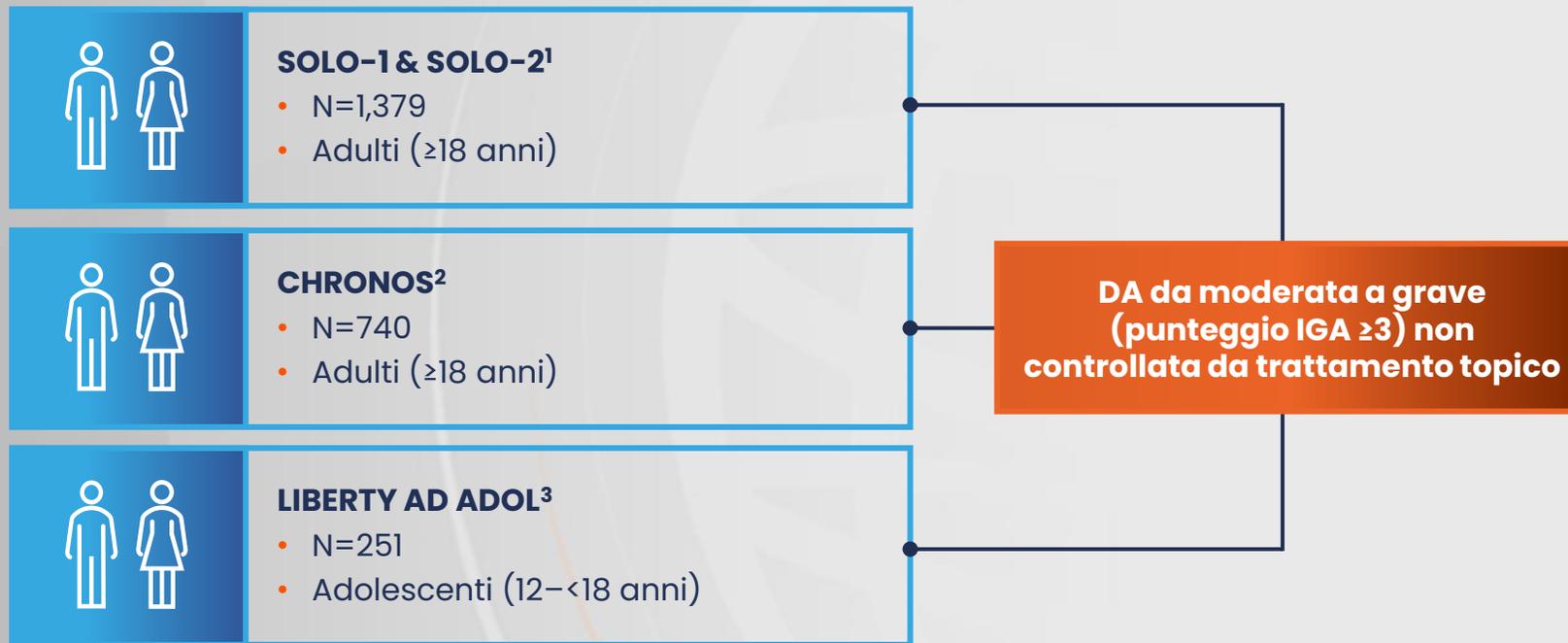
- mAb contro IL-4R α
- Inibisce il signalling di IL-4 e IL-13

Percorso di autorizzazione dell'FDA per l'uso di dupilumab nella DA da moderata a grave non controllata con trattamento topico²



Studi di fase III su dupilumab in adulti e adolescenti

Progettazione dello studio: Popolazioni di pazienti



IGA, valutazione globale del ricercatore.

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.

Studi di fase III su dupilumab in adulti e adolescenti

Progettazione dello studio: trattamento



SOLO-1 & SOLO-2¹

- Dupilumab 300 mg QW o Q2W
- Nessun farmaco topico



CHRONOS²

- Dupilumab 300 mg QW o Q2W
- Farmaco topico somministrato a tutti i gruppi



LIBERTY AD ADOL³

- Dupilumab 200 mg o 300 mg Q2W (in base al peso), o 300 mg Q4W
- Trattamento topico solo come soluzione ultima

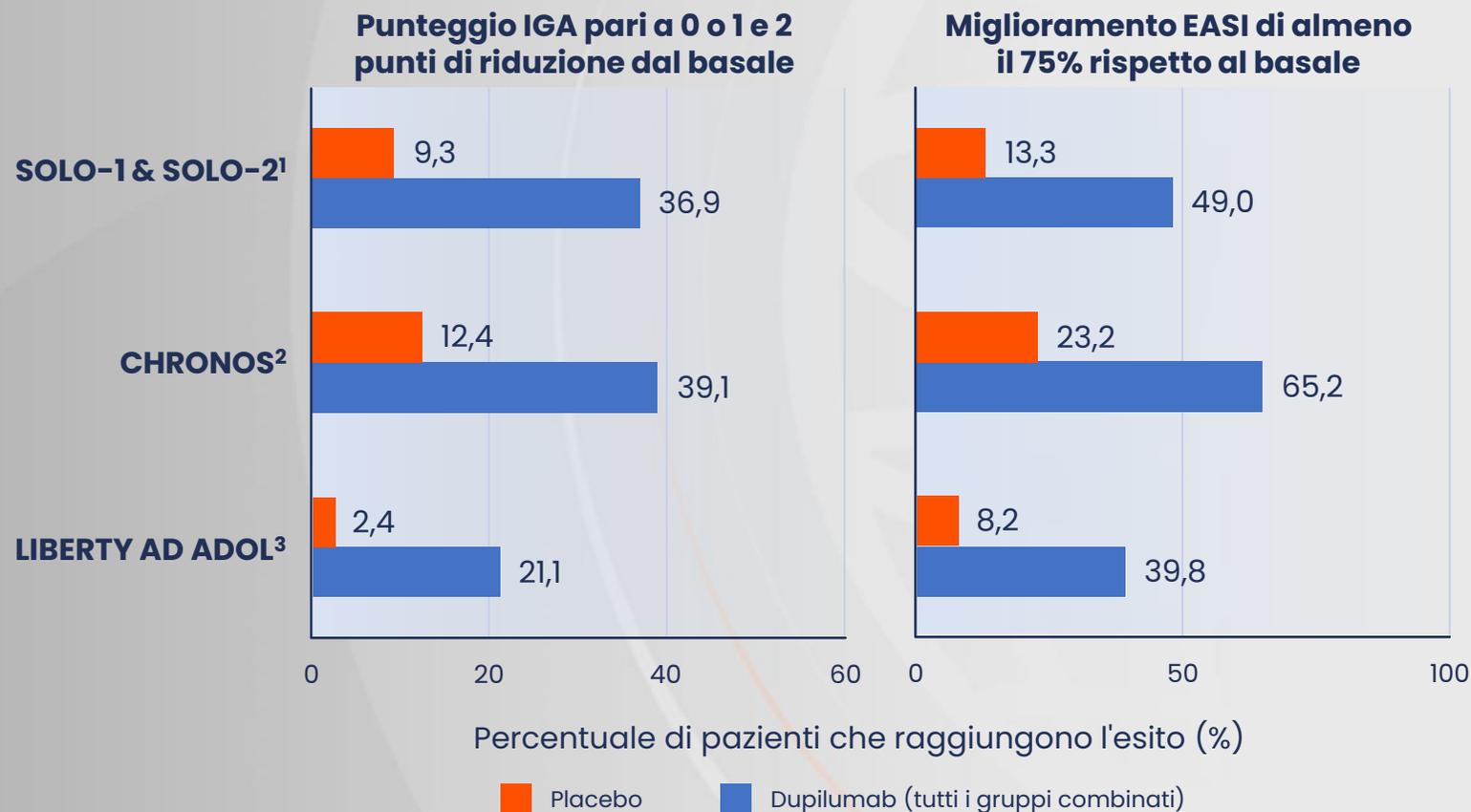


Endpoint primari:¹⁻³

- Punteggio IGA pari a 0 o 1 e ≥ 2 punti di riduzione dal basale alla settimana 16
- EASI-75 alla settimana 16

Studi di fase III su dupilumab in adulti e adolescenti

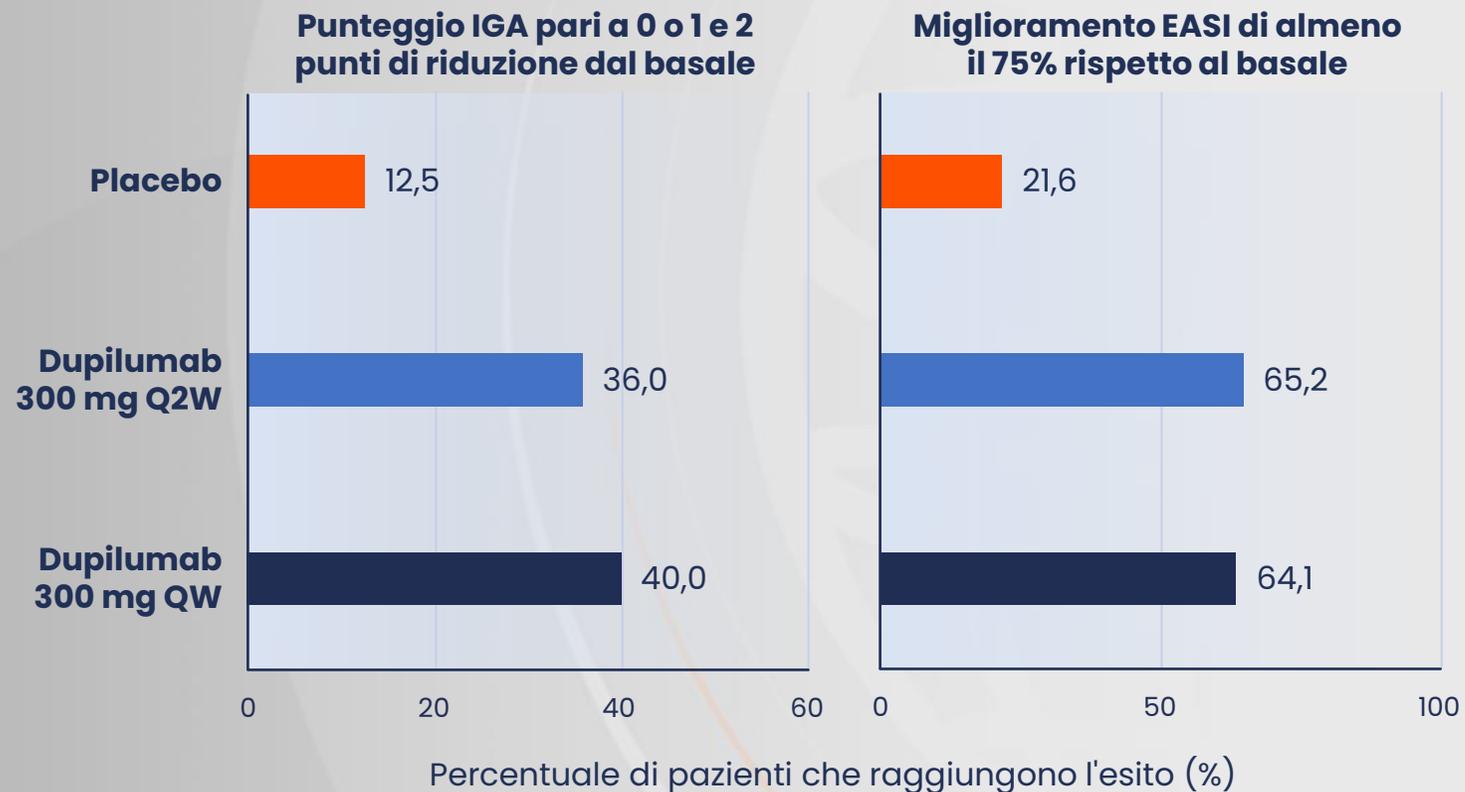
Efficacia: Settimana 16



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.

Efficacia a lungo termine di dupilumab: CHRONOS

Efficacia: Settimana 52



Efficacia a lungo termine di dupilumab: SOLO CONTINUE

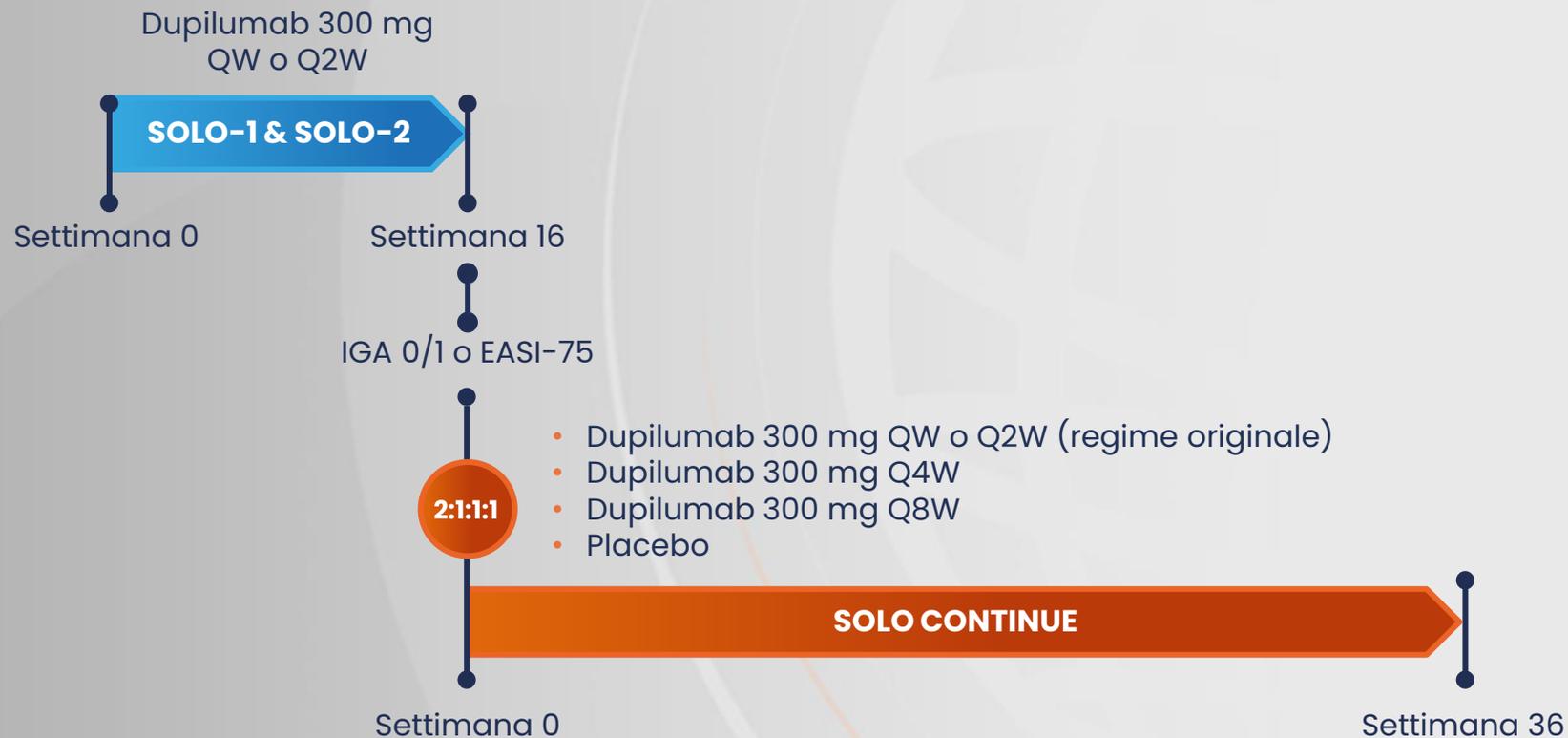
Progettazione dello studio



- Pazienti con DA da moderata a grave
- Trattati con dupilumab
- Raggiunto il punteggio IGA di 0 o 1, o almeno il 75% di miglioramento del punteggio EASI alla settimana 16 in SOLO-1 e SOLO-2
- N=422

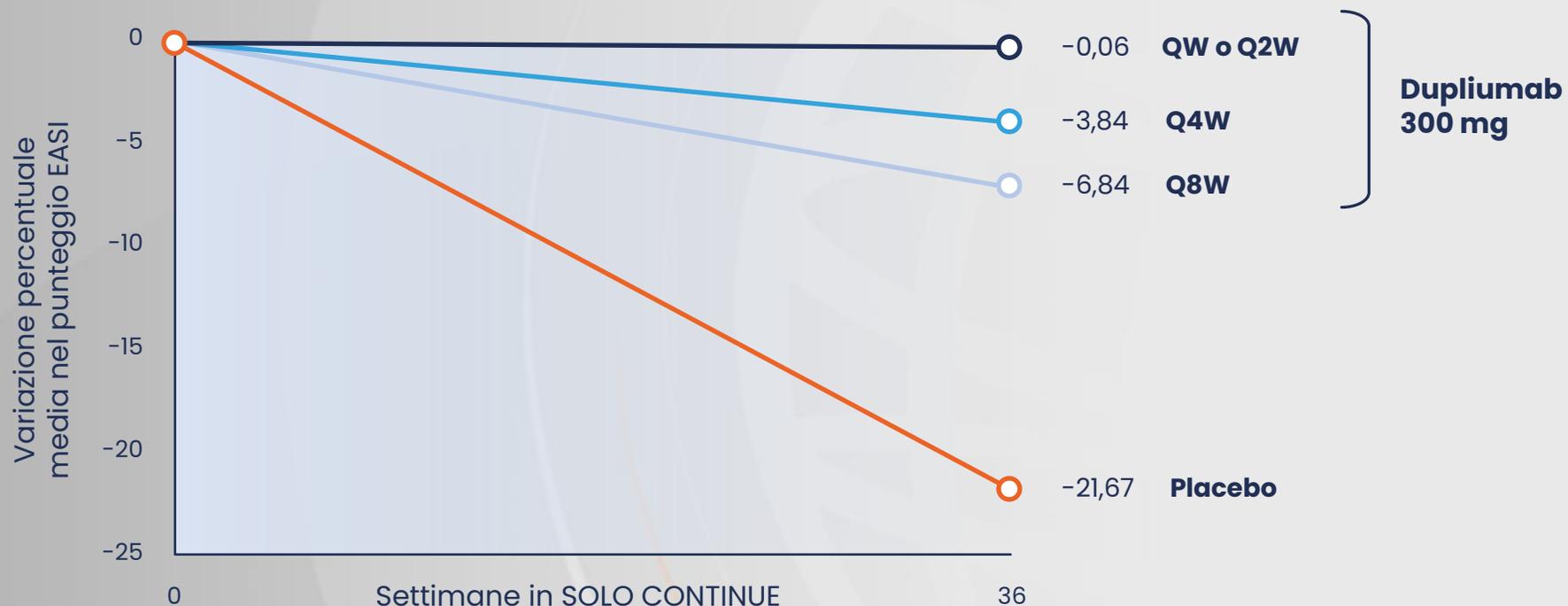
Efficacia a lungo termine di dupilumab: SOLO CONTINUE

Progettazione dello studio



Efficacia a lungo termine di dupilumab: SOLO CONTINUE

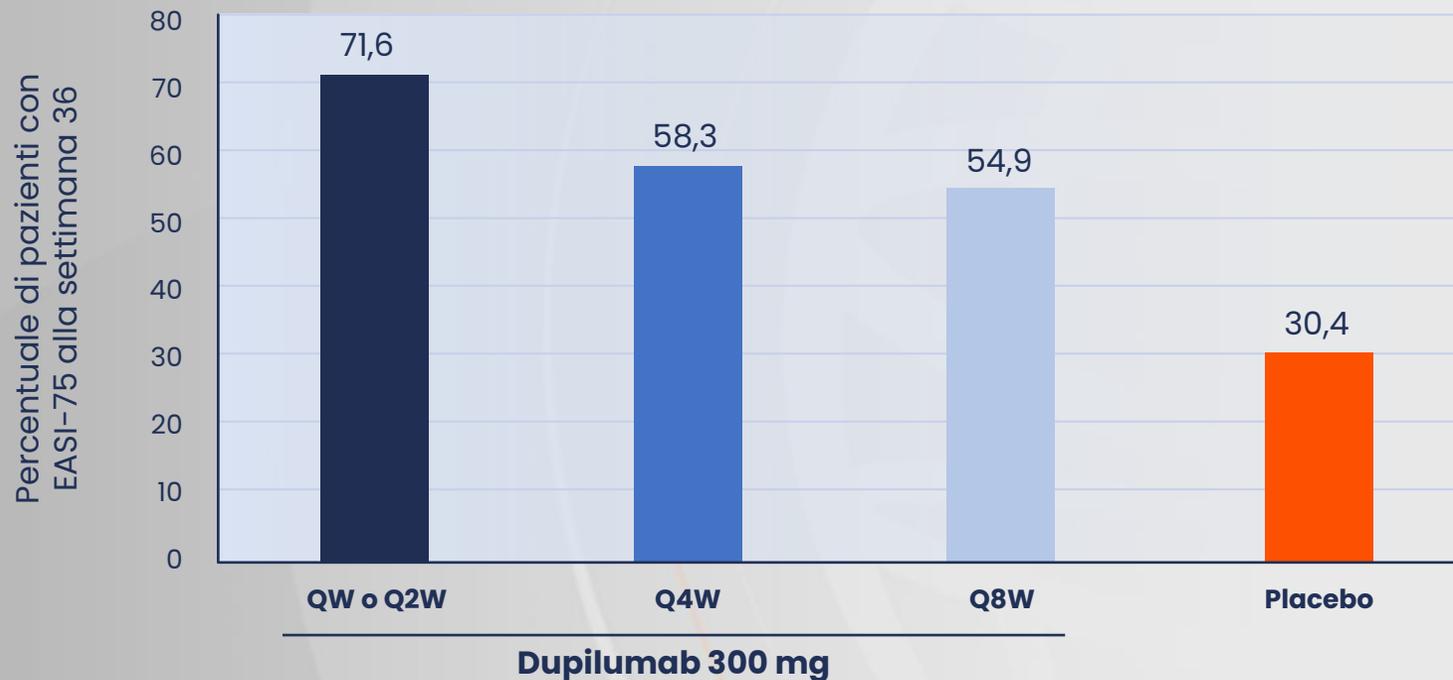
Efficacia: Settimana 36 – Cambiamento medio nel punteggio EASI



La risposta continuata nel tempo è stata mantenuta con la somministrazione di dupilumab ogni settimana o ogni 2 settimane

Efficacia a lungo termine di dupilumab: SOLO CONTINUE

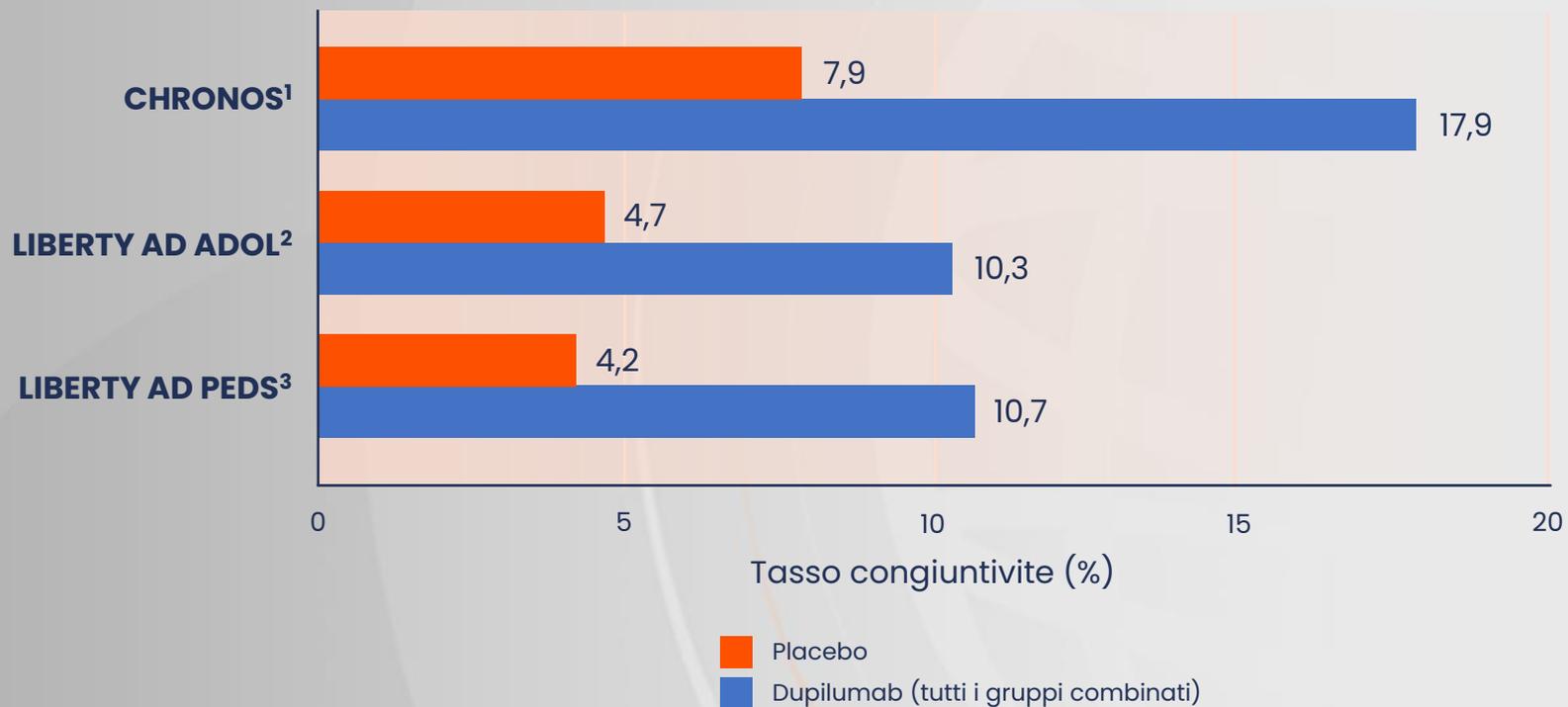
Efficacia: Settimana 36 – Percentuale di pazienti con EASI-75



Il passaggio a intervalli di dosaggio più lunghi o placebo ha ridotto la risposta al trattamento

Profilo di sicurezza di dupilumab

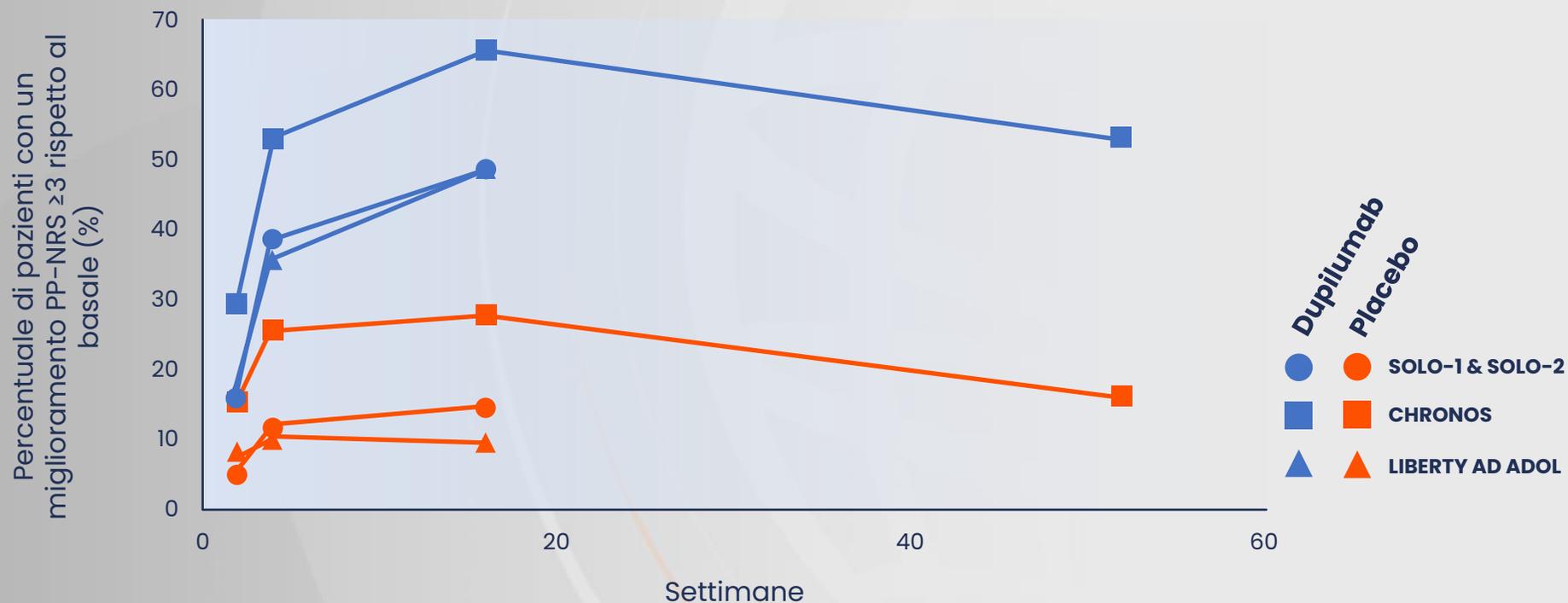
Incidenza della congiuntivite



Una maggiore incidenza di congiuntivite è stata osservata nei pazienti che hanno ricevuto dupilumab in tutti i gruppi di età in diversi studi

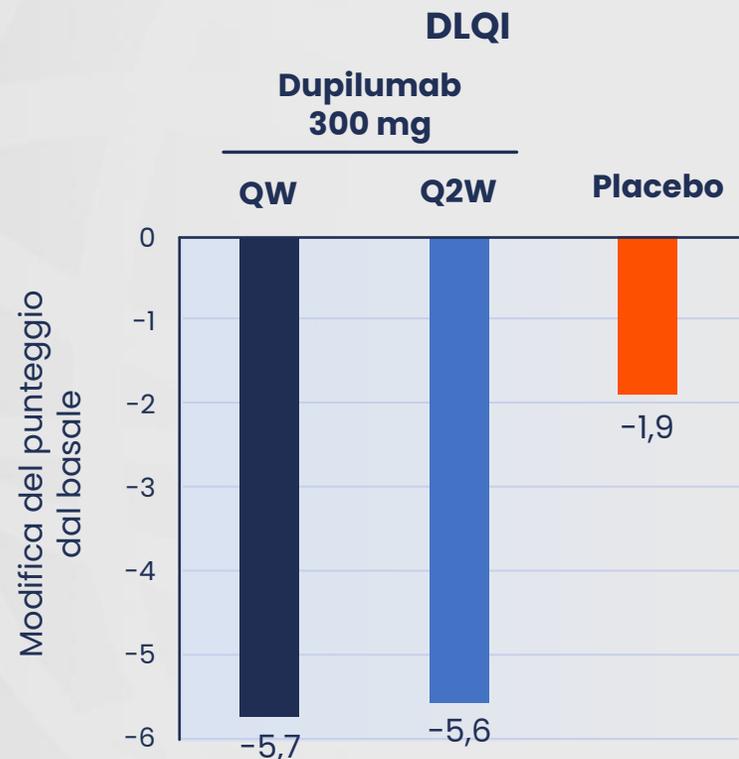
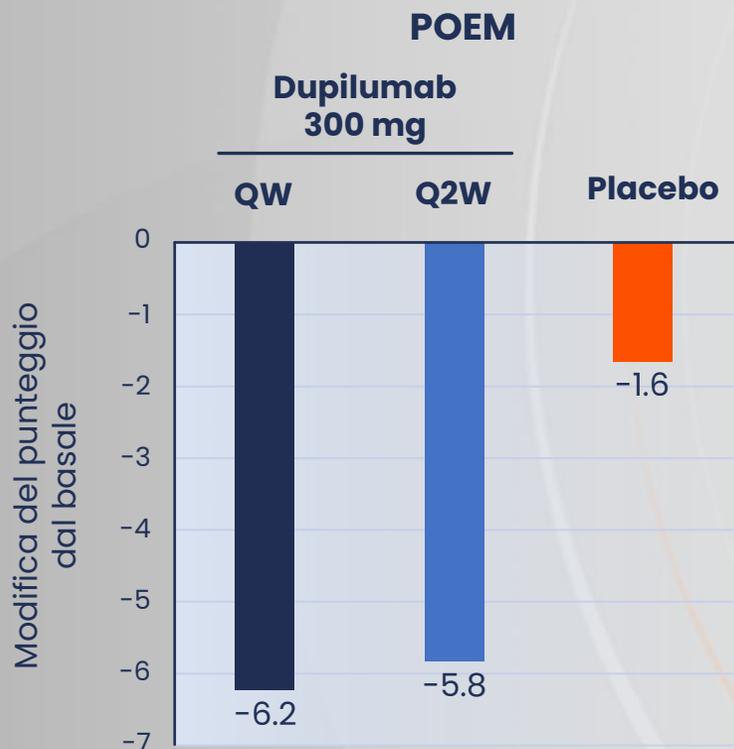
Impatto di un trattamento sistemico efficace sulla QoL del paziente

Prurito negli adulti e negli adolescenti: SOLO-1, SOLO-2, CHRONOS e AD ADOL



Impatto di un trattamento sistemico efficace sulla QoL del paziente

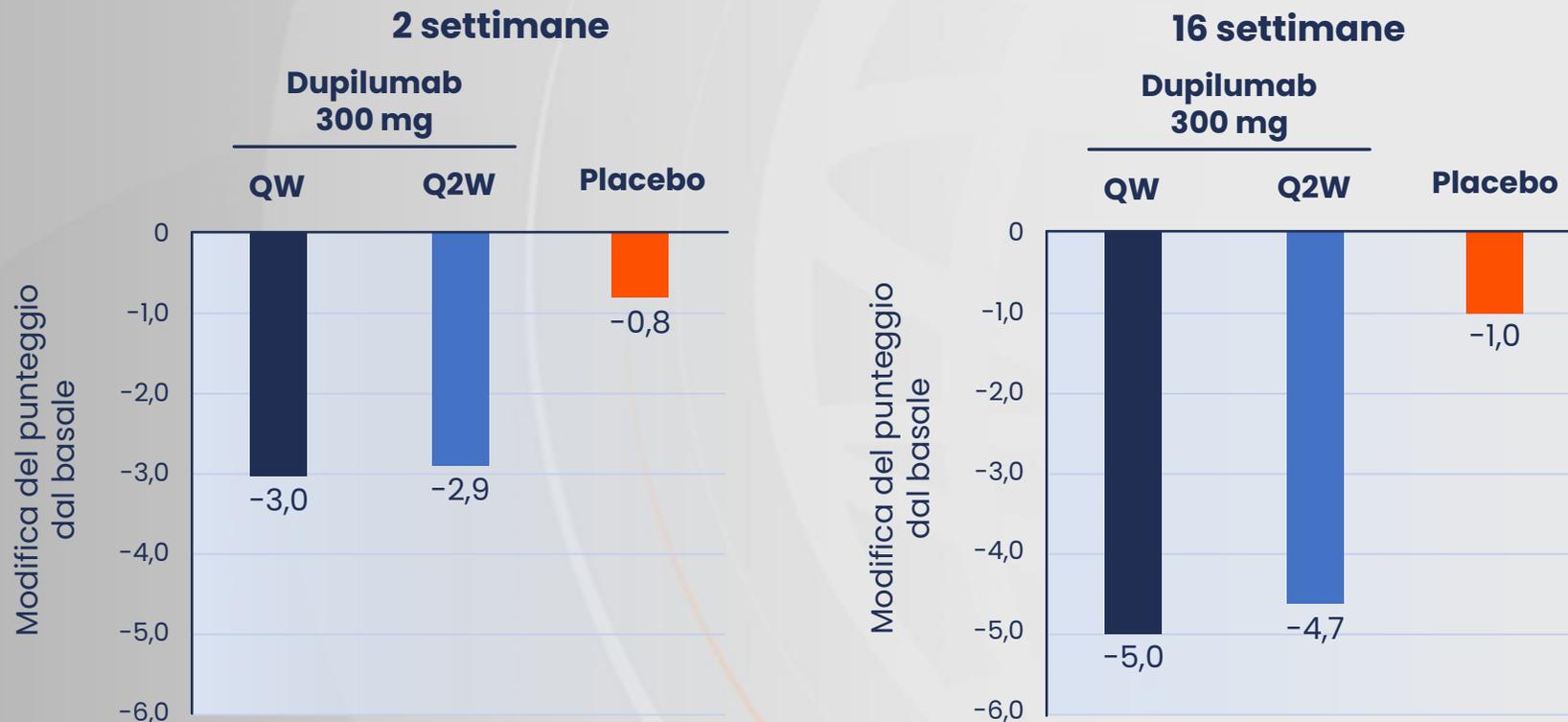
Esiti riferiti dal paziente adulto: SOLO-1 e SOLO-2



Impatto di un trattamento sistemico efficace sulla QoL del paziente

Ansia e depressione negli adulti: SOLO-1 e SOLO-2

Punteggio HADS



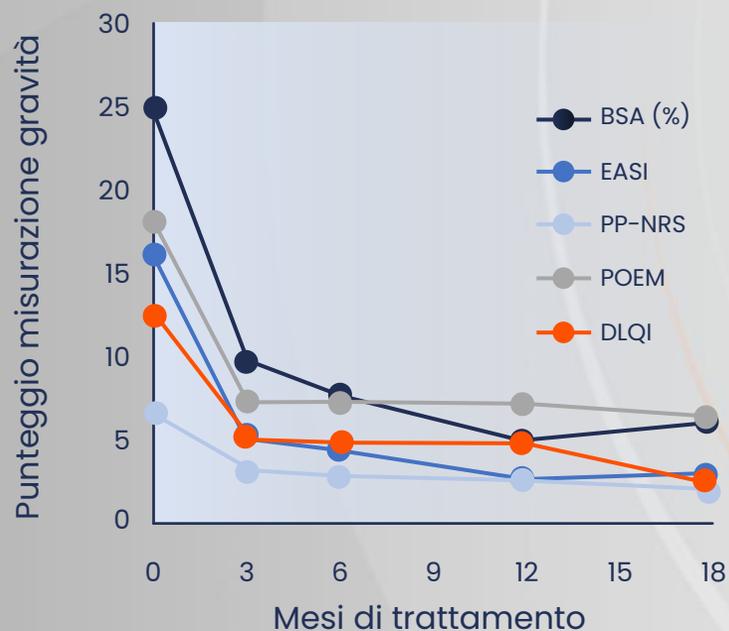
Effetto reale di dupilumab sulla QoL

Registro PROSE (NCT03428646): Stati Uniti e Canada

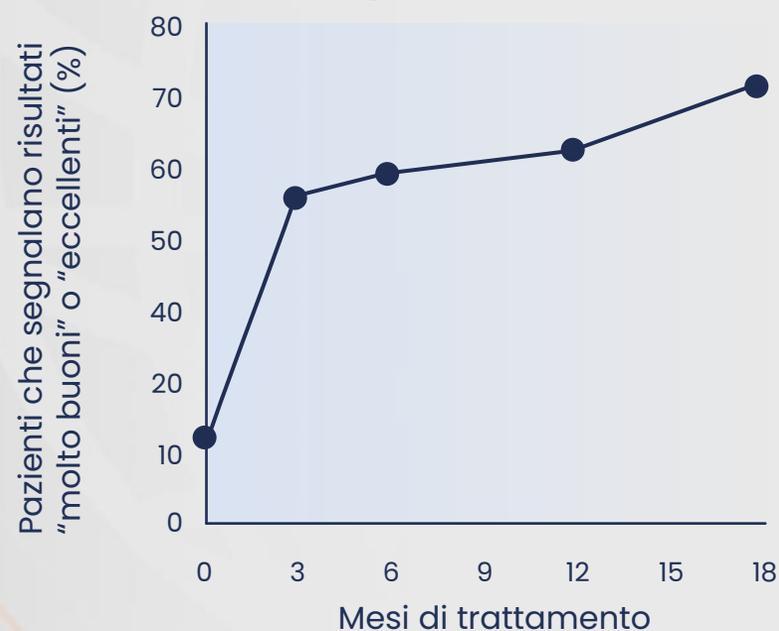


- N=563
- Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)
- DA da moderata a grave
- Dupilumab iniziato come da PI approvate

Gravità della DA



Questionario PGAD



Terapia sistemica approvata per la DA

Biologici

Dupilumab¹

- mAb contro IL-4R α
- Inibisce il signalling di IL-4 e IL-13

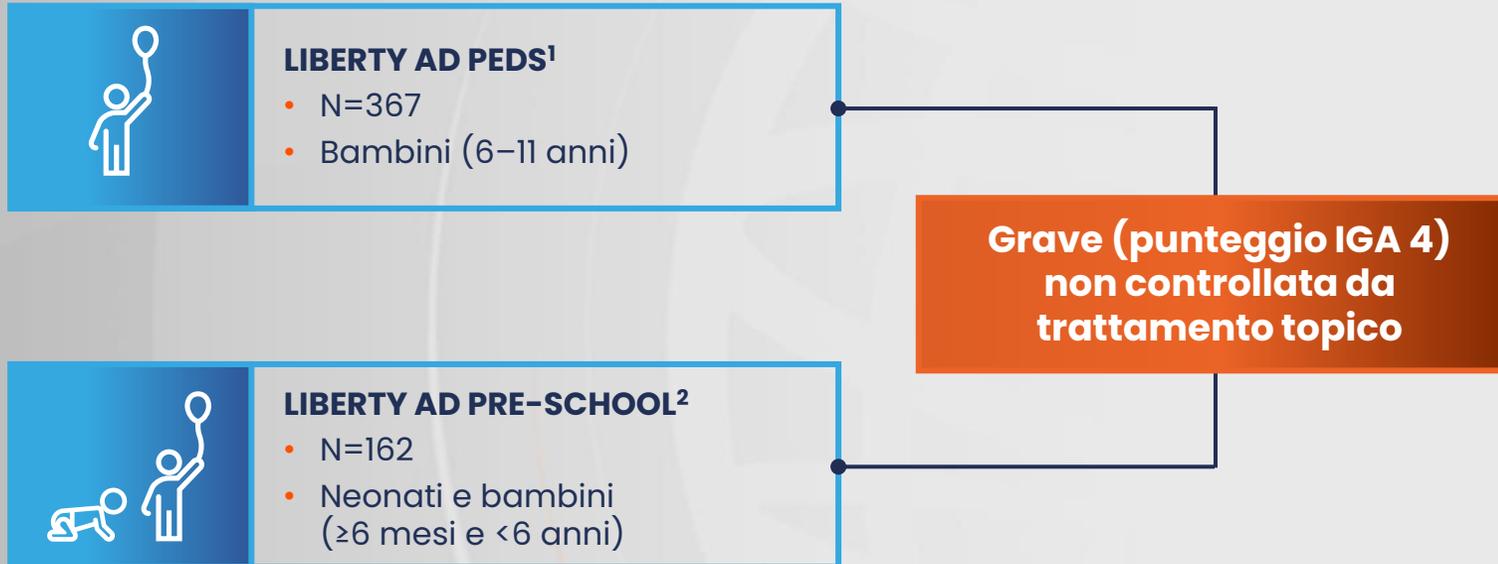
Percorso di autorizzazione dell'FDA per l'uso di dupilumab nella DA da moderata a grave non controllata con trattamento topico²



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595–607; 2. FDA. Il percorso delle autorizzazioni per dupilumab è disponibile su: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761055 (consultato il 13 settembre 2021).

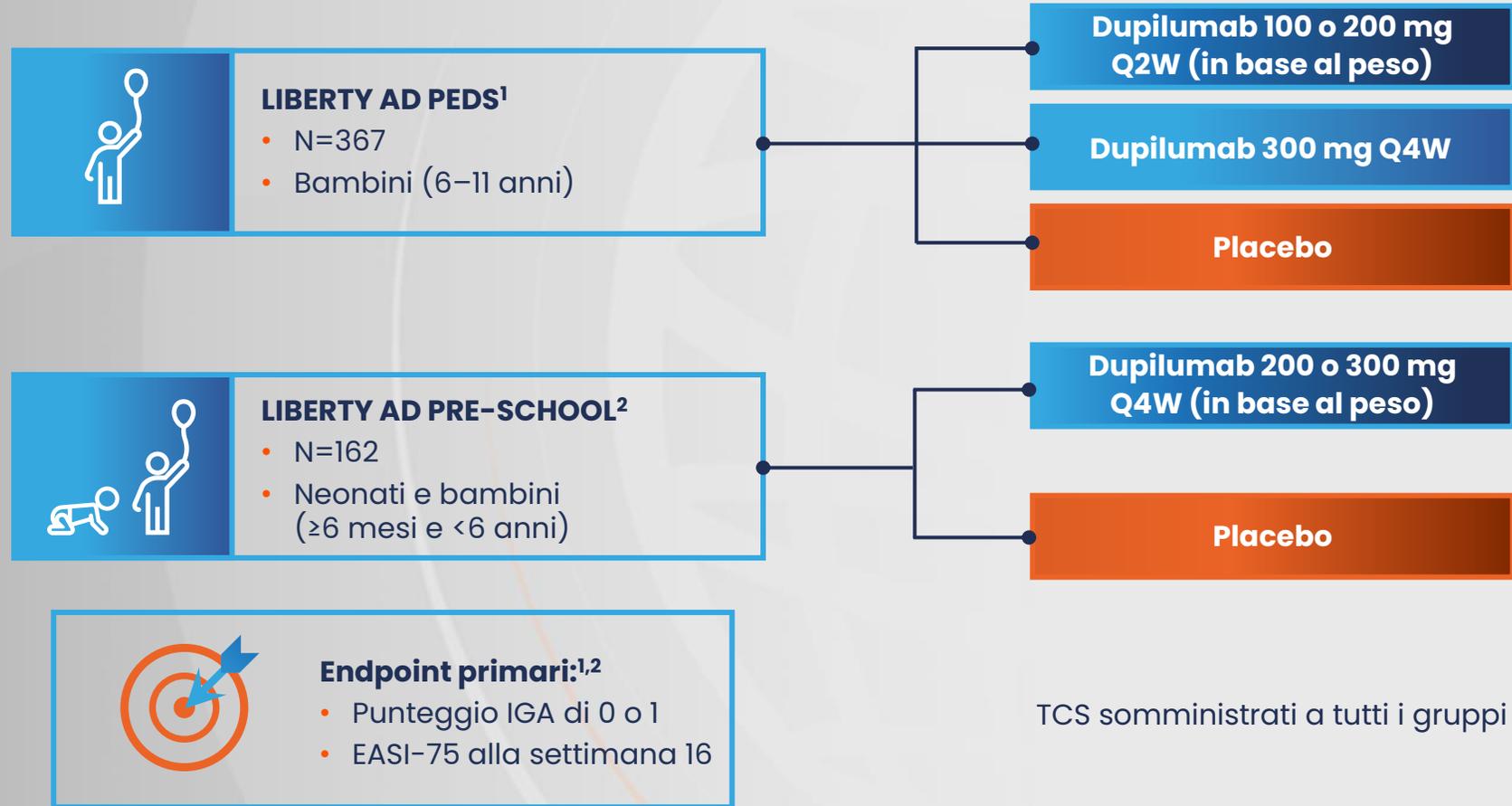
Studi di fase III su dupilumab in bambini e neonati

Progettazione dello studio



Studi di fase III su dupilumab in bambini e neonati

Progettazione dello studio



Studi di fase III su dupilumab in bambini e neonati

Efficacia: Settimana 16

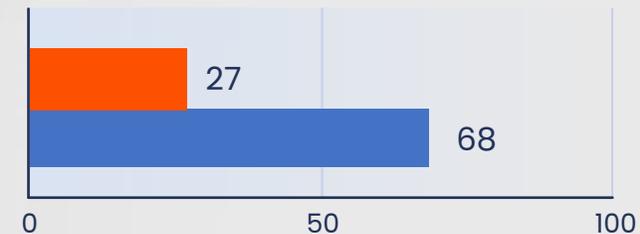
LIBERTY AD PEDI¹

- 6–11 anni
- Approvato da FDA²

Punteggio IGA di 0 o 1



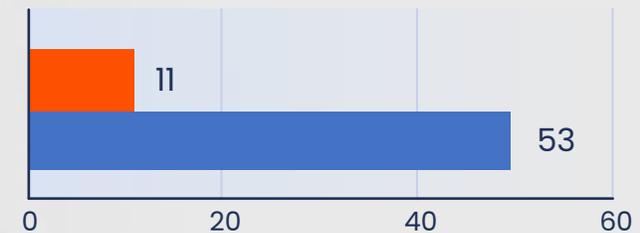
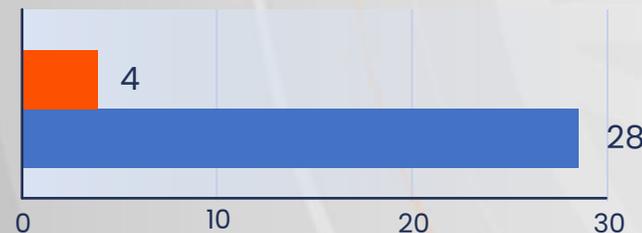
Miglioramento EASI di almeno il 75% rispetto al basale



Percentuale di pazienti che raggiungono l'esito (%)

LIBERTY AD PRE-SCHOOL³

- ≥6 mesi e
- <6 anni
- Non ancora approvato



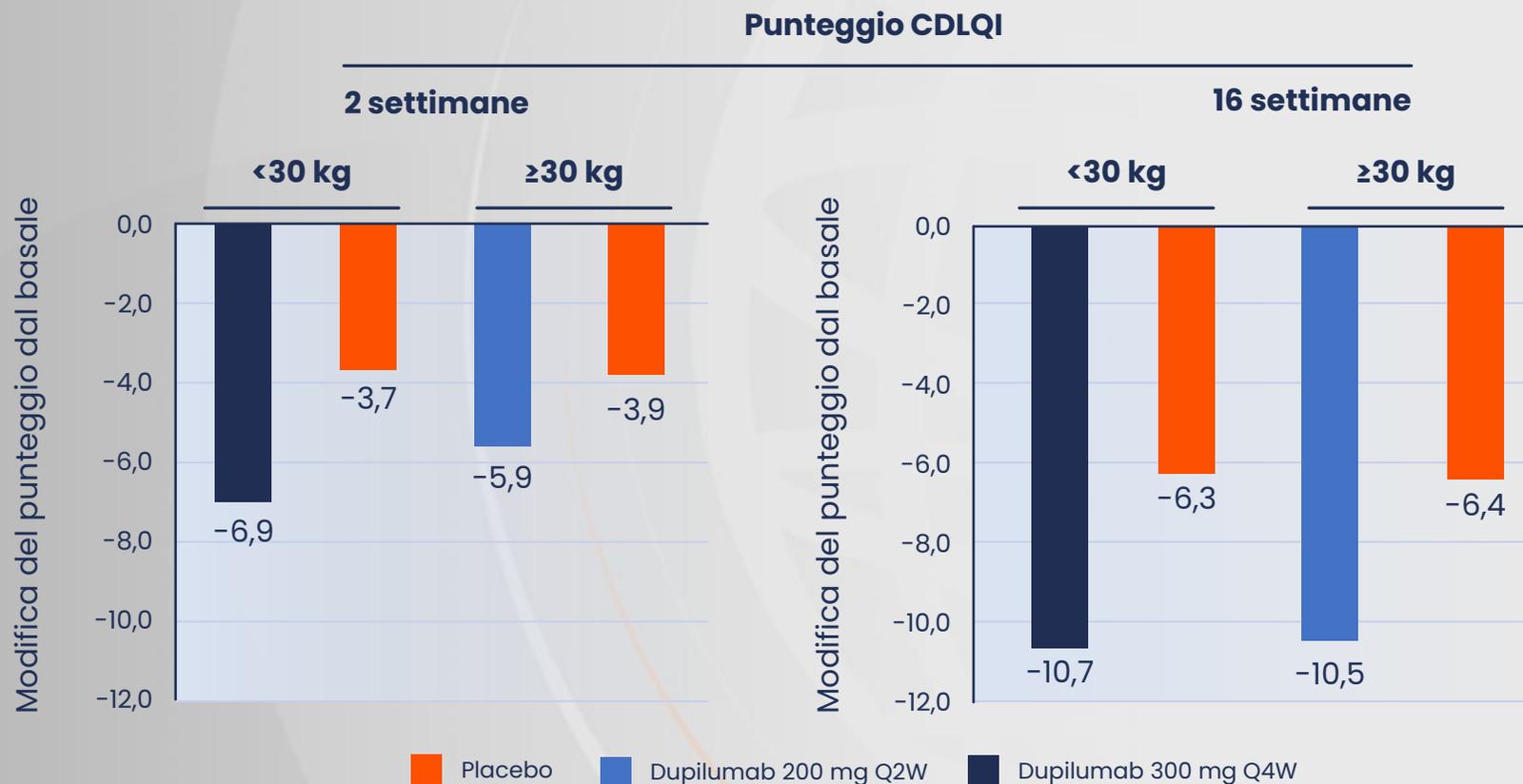
Percentuale di pazienti che raggiungono l'esito (%)

■ Placebo
■ Dupilumab (tutti i gruppi combinati)

1. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282–93; 2. FDA. Dupilumab. Informazioni per la prescrizione. 2021. Disponibile su: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761055s035lbl.pdf; 3. Sanofi. Comunicato stampa: Dupilumab pivotal trial meets all primary and secondary endpoints becoming first biologic medicine to significantly reduce signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis in children as young as 6 months. 2021. Disponibile su: www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-08-30-07-00-00-2288011. Tutti i link sono stati consultati il 4 ottobre 2021.

Impatto di un trattamento sistemico efficace sulla QoL dei bambini

QoL dei bambini: LIBERTY AD PEDS



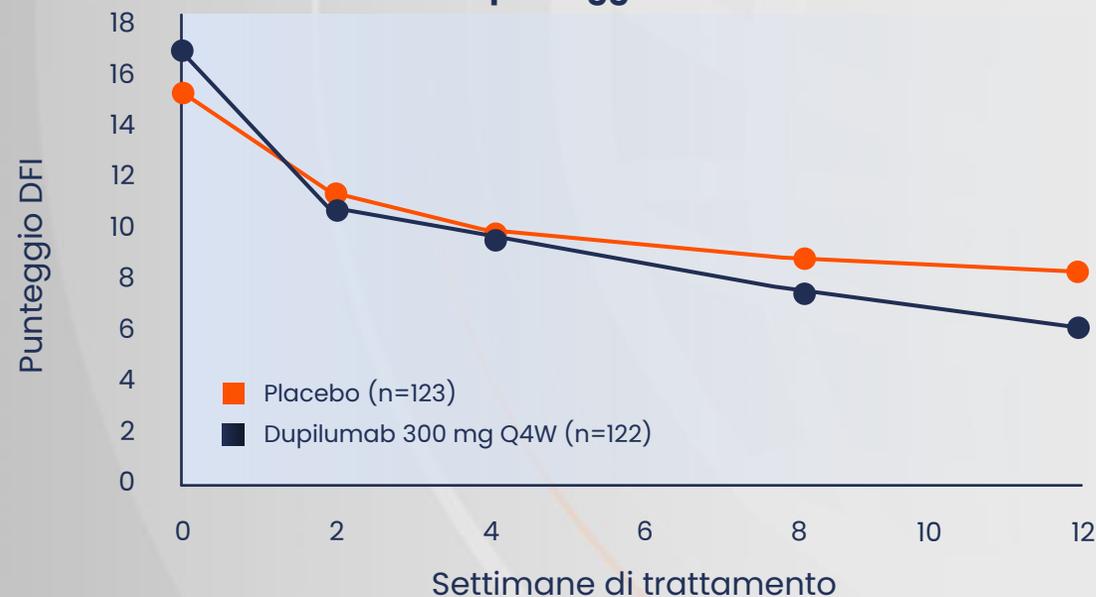
Impatto di un trattamento sistemico efficace sulla QoL della famiglia

QoL nelle famiglie dei bambini: LIBERTY AD PEDS

Questionario DFI: impatto della DA sulla vita familiare¹

- Lavori domestici
- Preparazione del cibo
- Sonno
- Tempo libero della famiglia
- Acquisti
- Spesa
- Stanchezza
- Stress emotivo
- Relazioni
- Assistenza nel trattamento

Cambiamento di punteggio DFI con il trattamento sistemico²



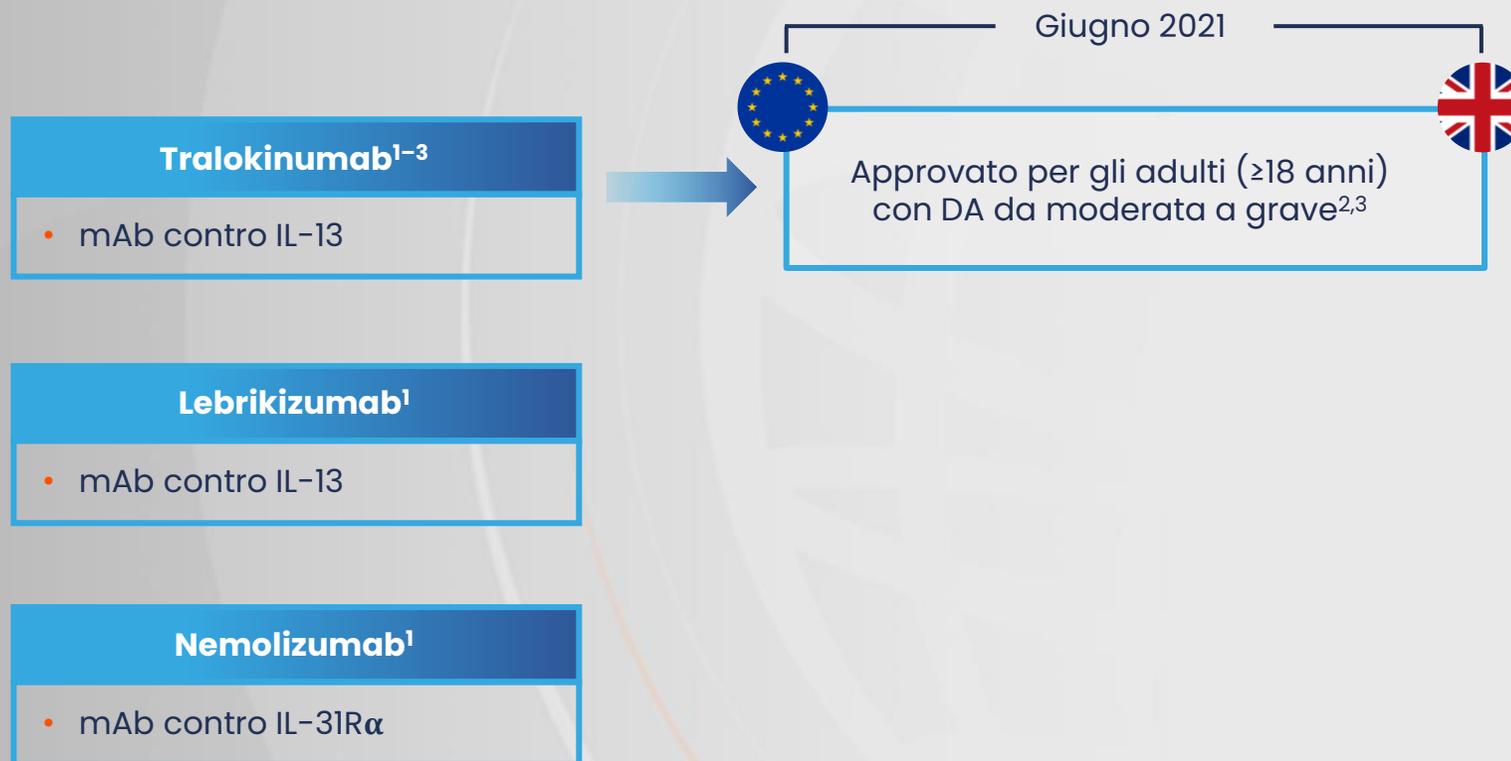
DFI, impatto della dermatite sulla famiglia.

1. Paller AS, et al. Presentato al 30° Congresso 2021 dell'Accademia europea di dermatologia e venereologia. Abstract n. 1648;

2. Paller AS, et al. Presentato al 30° Congresso 2021 dell'Accademia europea di dermatologia e venereologia. Poster n. P0239.

Panorama clinico in evoluzione per la DA

Biologici



Panorama clinico in evoluzione per la DA

Inibitori JAK



JAK, Janus chinasi.

1. MHRA. Abrocitinib SmPC. 2021. Disponibile su: www.medicines.org.uk/emc/product/12873/smcp#gref; 2. EMA. Upadacitinib. SmPC. 2021.

Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf; 3. EMA. Baricitinib. SmPC. 2020.

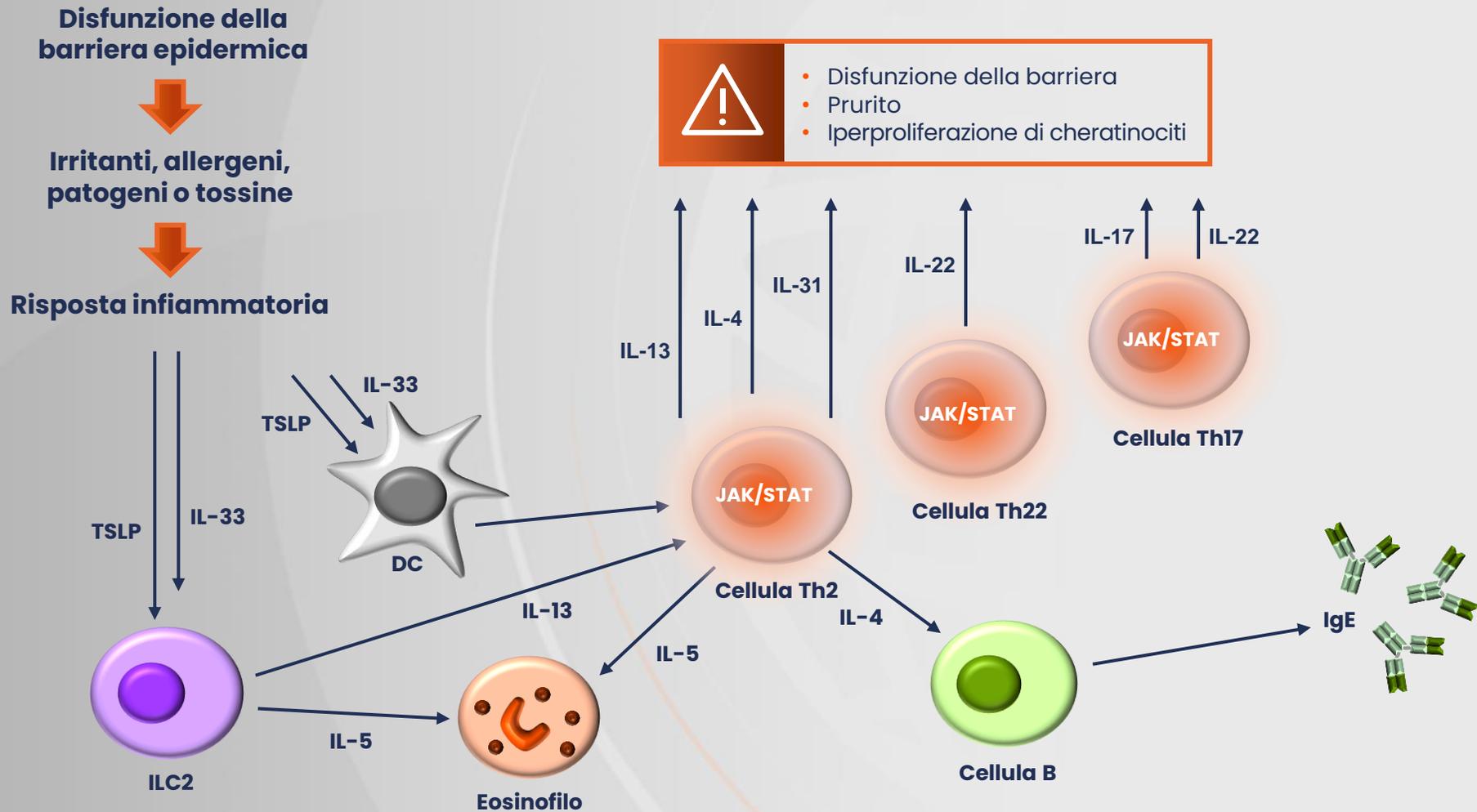
Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. Tutti i link sono stati consultati il 4 ottobre 2021.

Sintesi e conclusioni



In che modo le terapie sistemiche emergenti possono modificare la gestione della dermatite atopica da moderata a grave?

Patofisiologia della DA



Terapie sistemiche emergenti mirate all'infiammazione di tipo 2

Agente in studi di fase III per la DA

Biologici

Tralokinumab

- mAb contro IL-13

Lebrikizumab

- mAb contro IL-13

Nemolizumab

- mAb contro IL-31R α

Inibitori JAK

Abrocitinib

- Inibitore JAK1

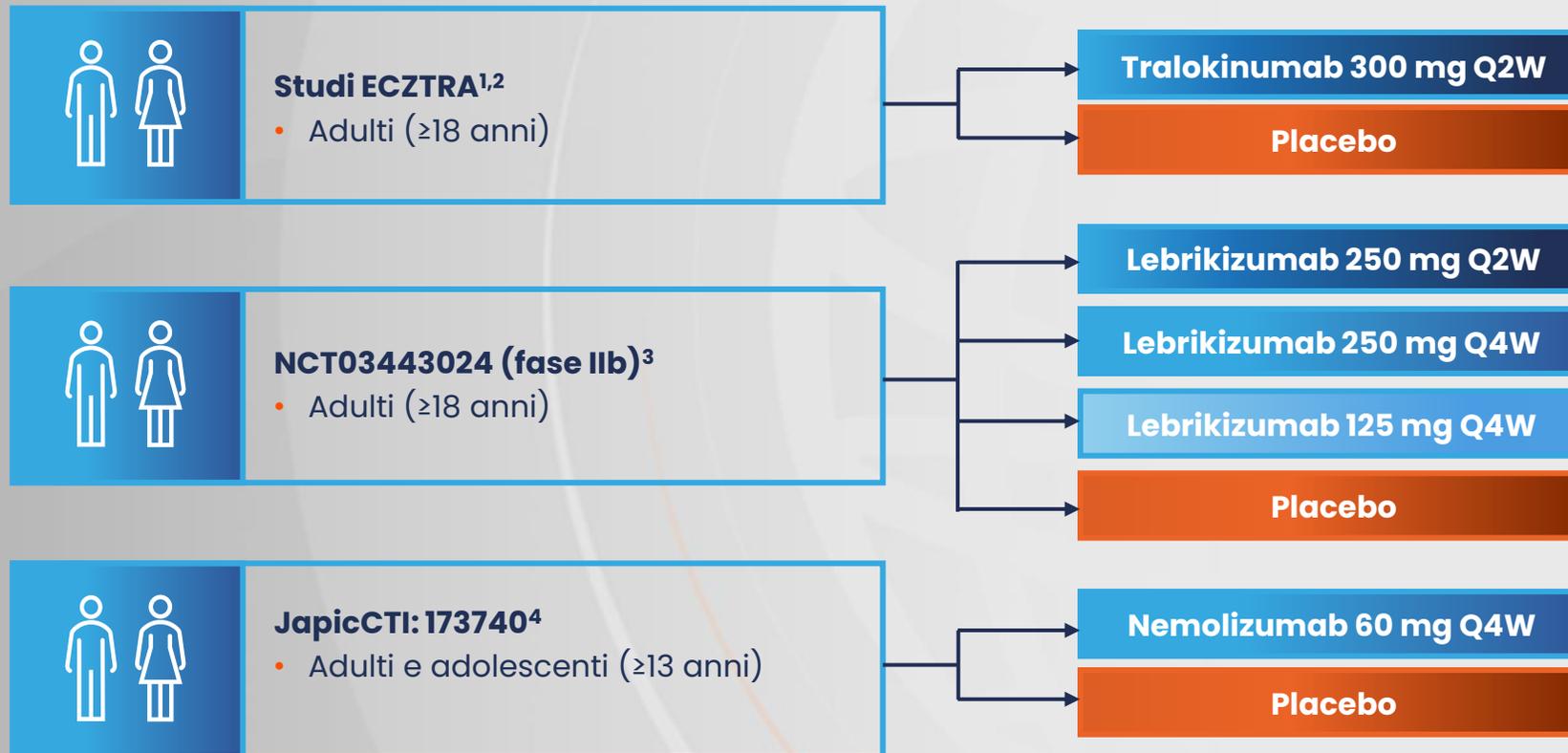
Upadacitinib

- Inibitore JAK1

Baricitinib

- Inibitore JAK1/2

Studi clinici selezionati che hanno testato i farmaci biologici per la DA



Q2W, una volta ogni 2 settimane; Q4W, una volta ogni 4 settimane.

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. Presentato al 30° Congresso 2021 dell'Accademia europea di dermatologia e venereologia. Abstract 1055; 4. Kabashima K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:141–50.

Farmaci biologici sistemici emergenti per la DA: Tralokinumab

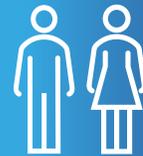
Studi ECZTRA: Progettazione dello studio

ECZTRA-1 e ECZTRA-2¹



- N=1.596
- Adulti (≥ 18 anni)
- DA da moderata a grave per ≥ 1 anno
- Risposta inadeguata al trattamento topico
- Il trattamento per la DA é stato sospeso prima della randomizzazione

ECZTRA-3²



- N=380
- Adulti (≥ 18 anni)
- DA da moderata a grave per ≥ 1 anno
- Risposta inadeguata al trattamento topico o sistemico
- TCS somministrati durante lo studio

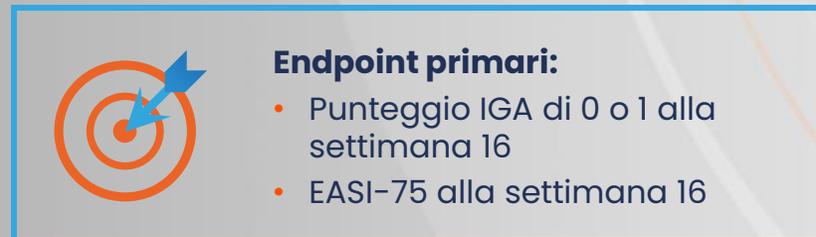
Farmaci biologici sistemici emergenti per la DA: Tralokinumab

Studi ECZTRA: Progettazione dello studio

ECZTRA-1 e ECZTRA-2¹

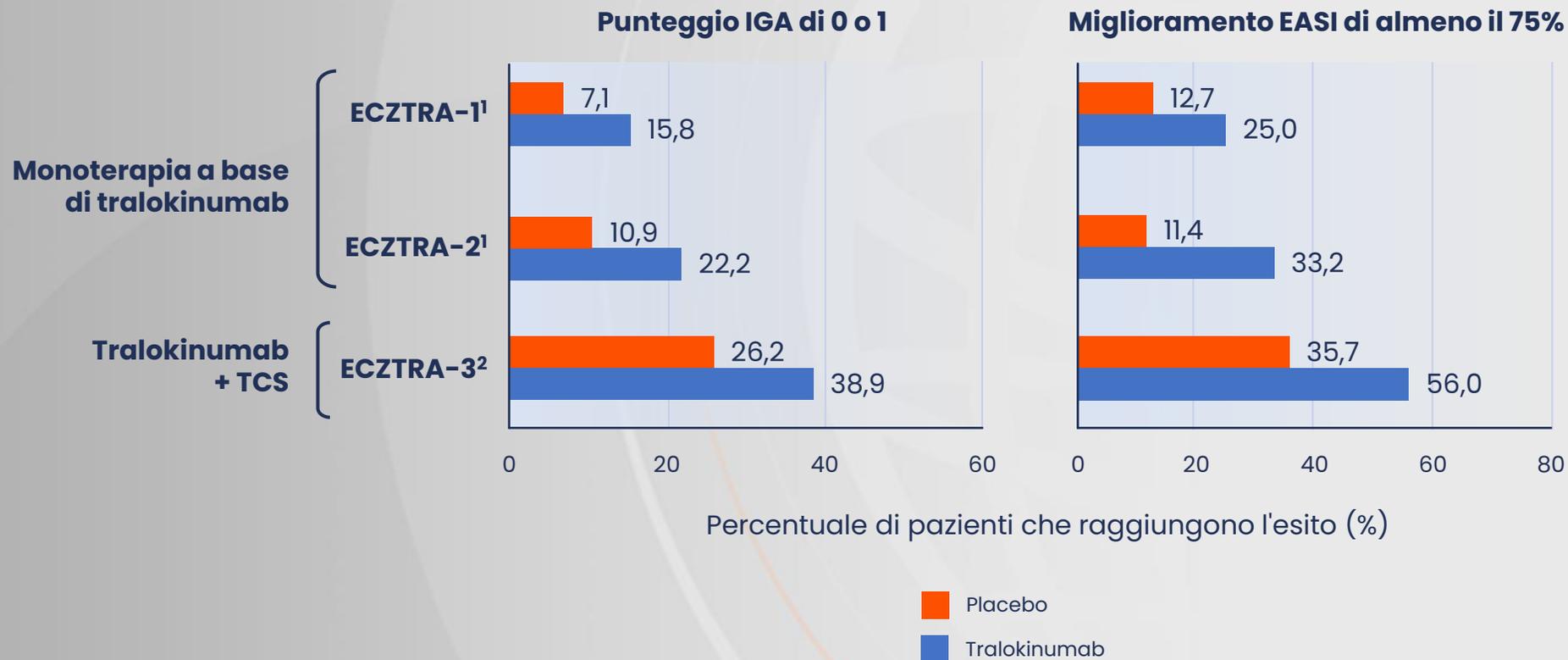


ECZTRA-3²



Farmaci biologici sistemici emergenti per la DA: Tralokinumab

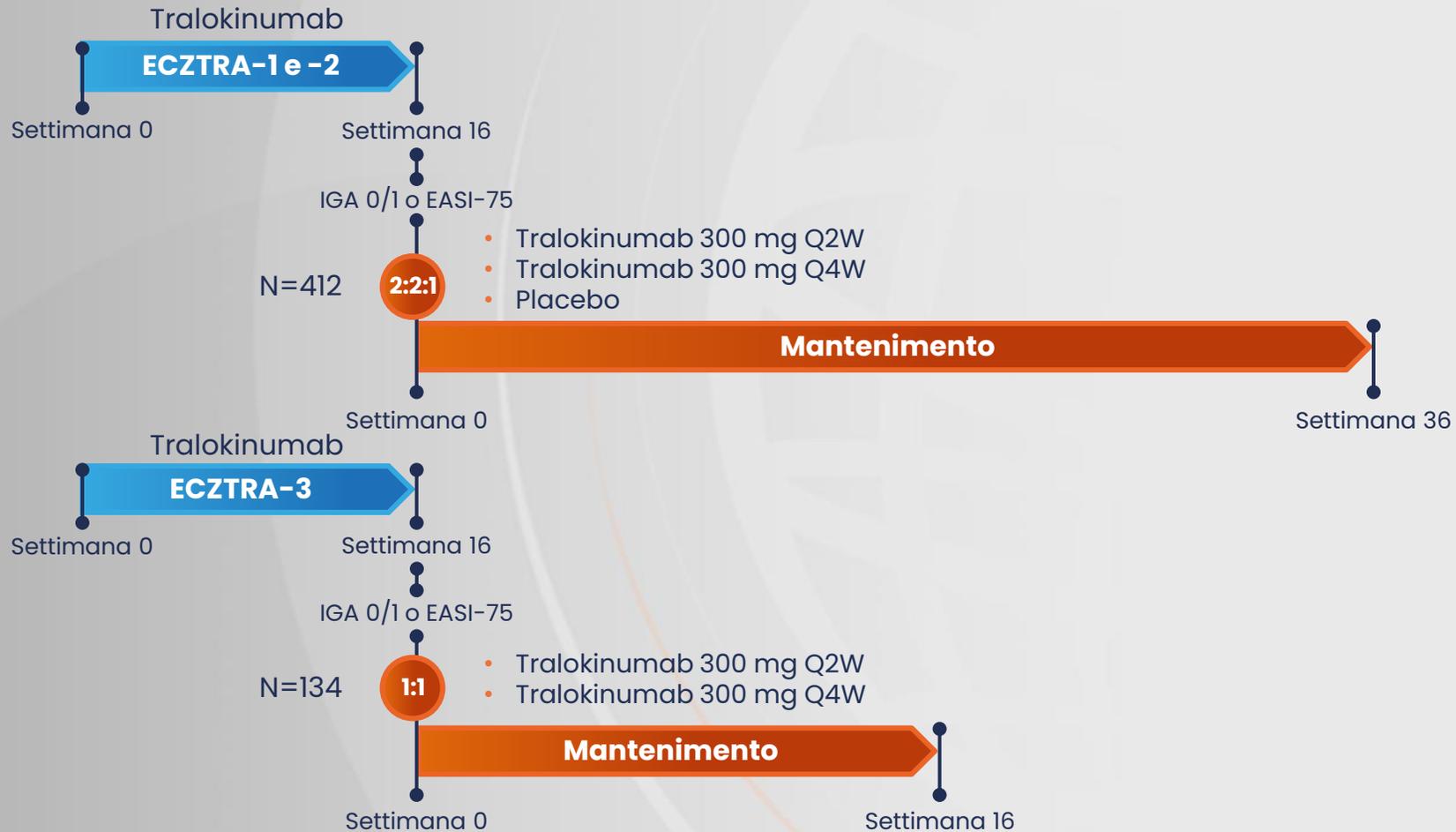
Studi ECZTRA: Risultati primari di efficacia



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

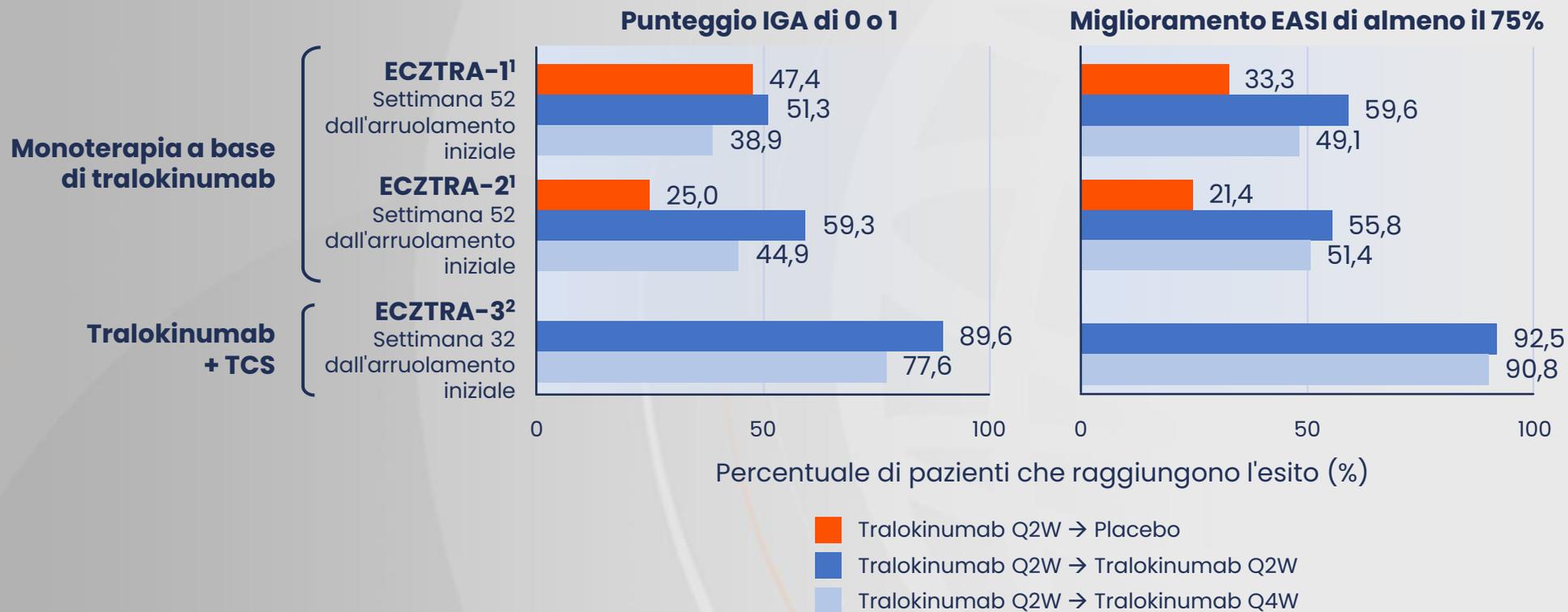
Farmaci biologici sistemici emergenti per la DA: Terapia di mantenimento

Studi ECZTRA: Progettazione di studi sulla terapia di mantenimento



Farmaci biologici sistemici emergenti per la DA: Terapia di mantenimento

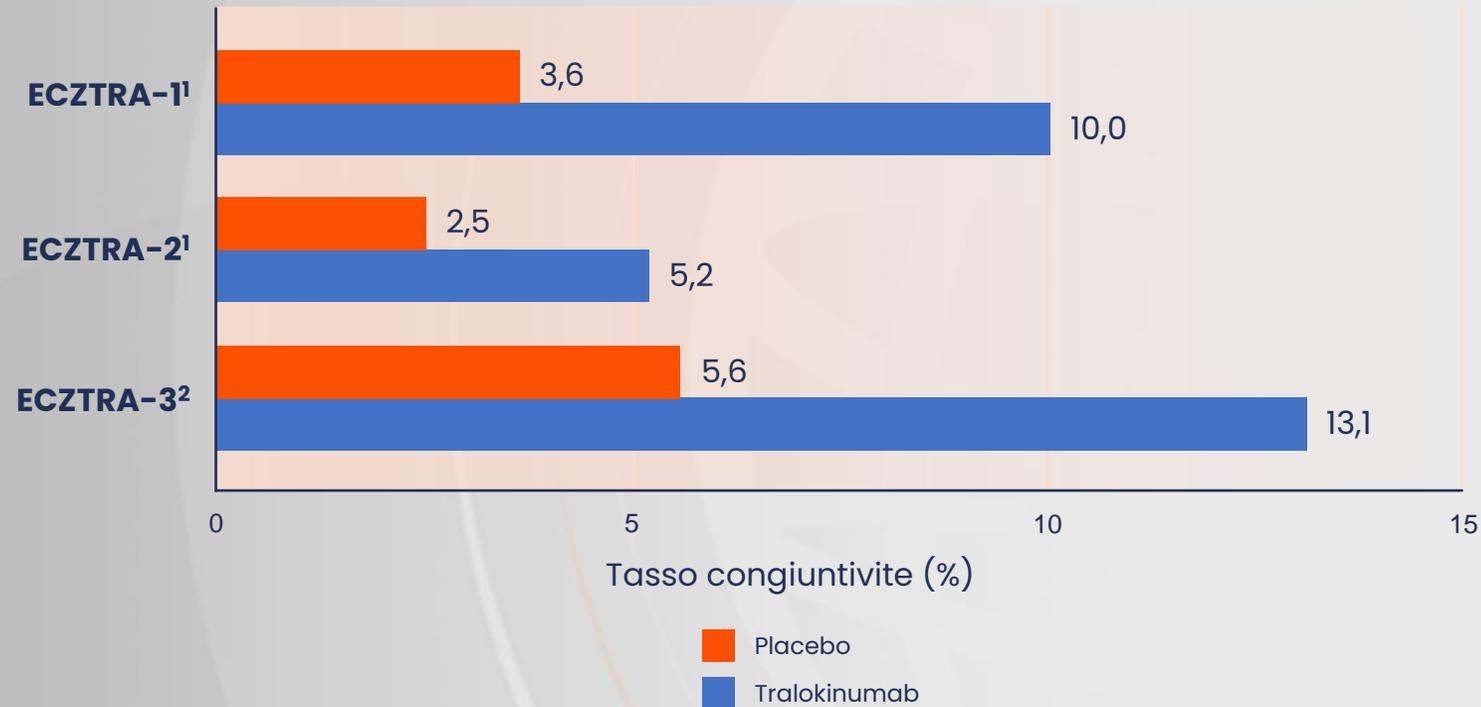
Studi ECZTRA: Risultati sull'efficacia della terapia di mantenimento



La risposta EASI-75 è stata mantenuta nel 74-84,1% dei pazienti ECZTRA-1 e 2 trattati con tralokinumab per >2 anni (studio ECZTEND)³

Farmaci biologici sistemici emergenti per la DA: Profilo di sicurezza

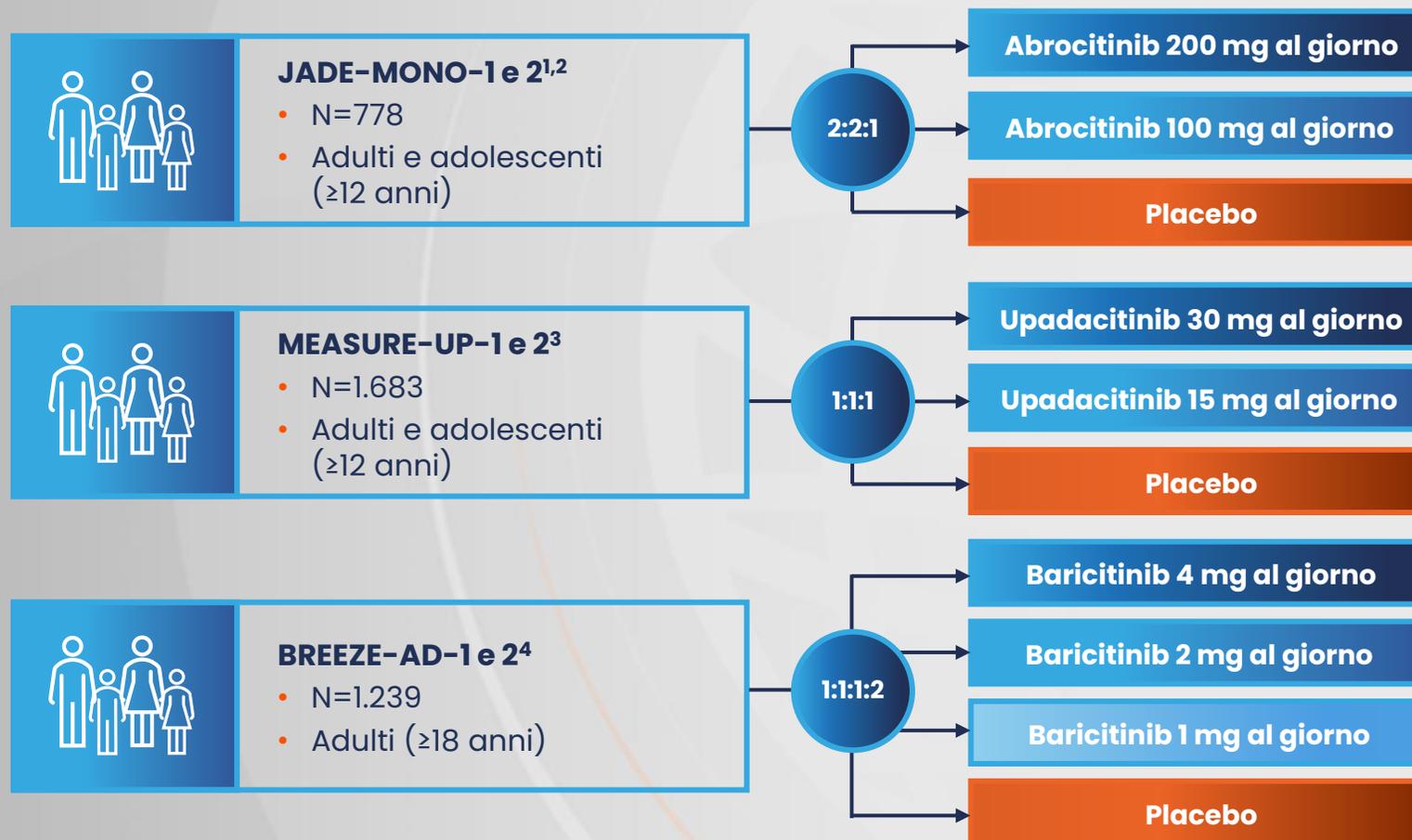
Studi ECZTRA: Incidenza della congiuntivite



Nei pazienti trattati con tralokinumab è stata rilevata una maggiore incidenza di congiuntivite

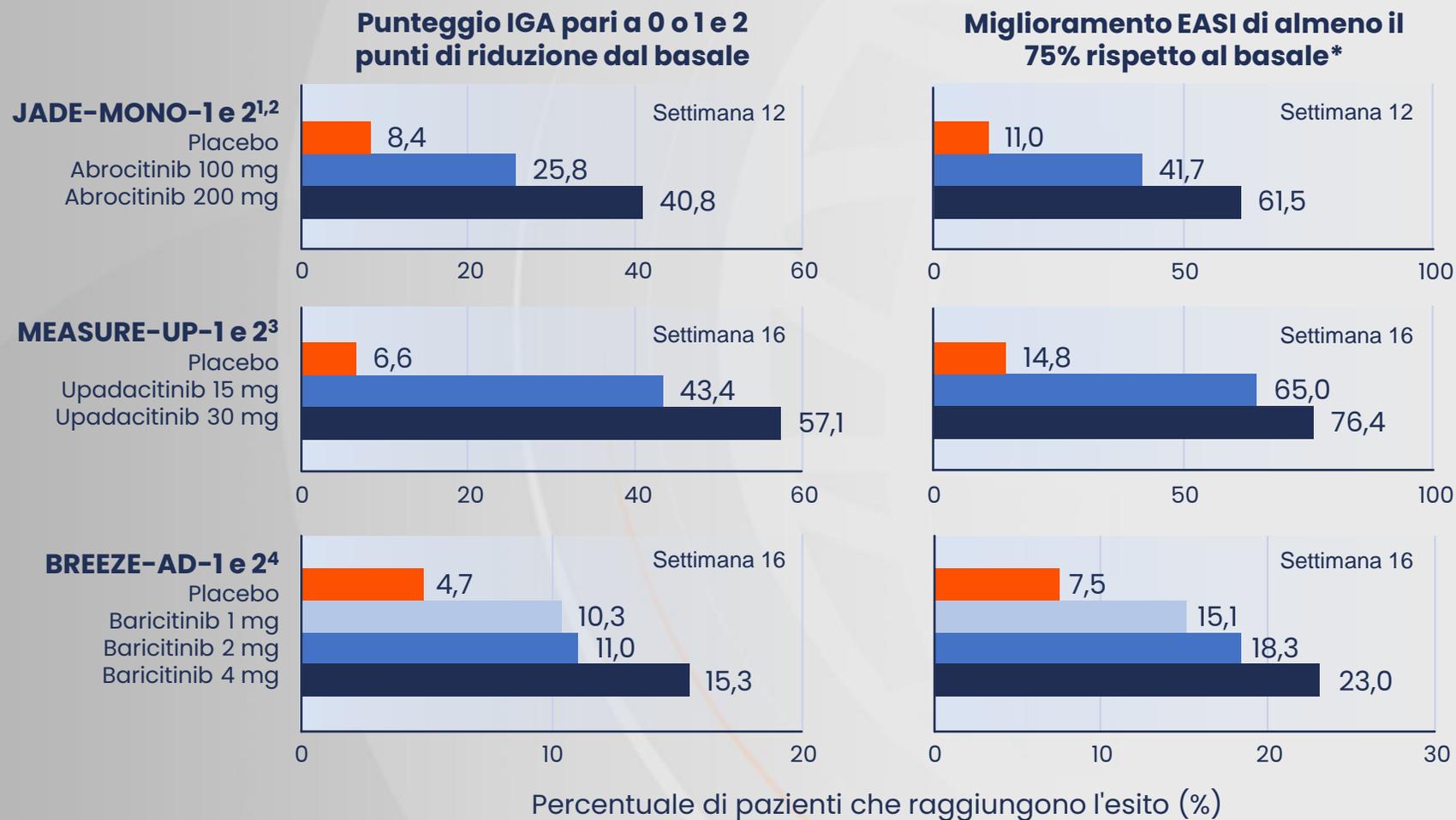
Studi di fase III sulla monoterapia con inibitore JAK per la DA

Progettazione dello studio



Studi di fase III sulla monoterapia con inibitore JAK per la DA

Esiti dello studio

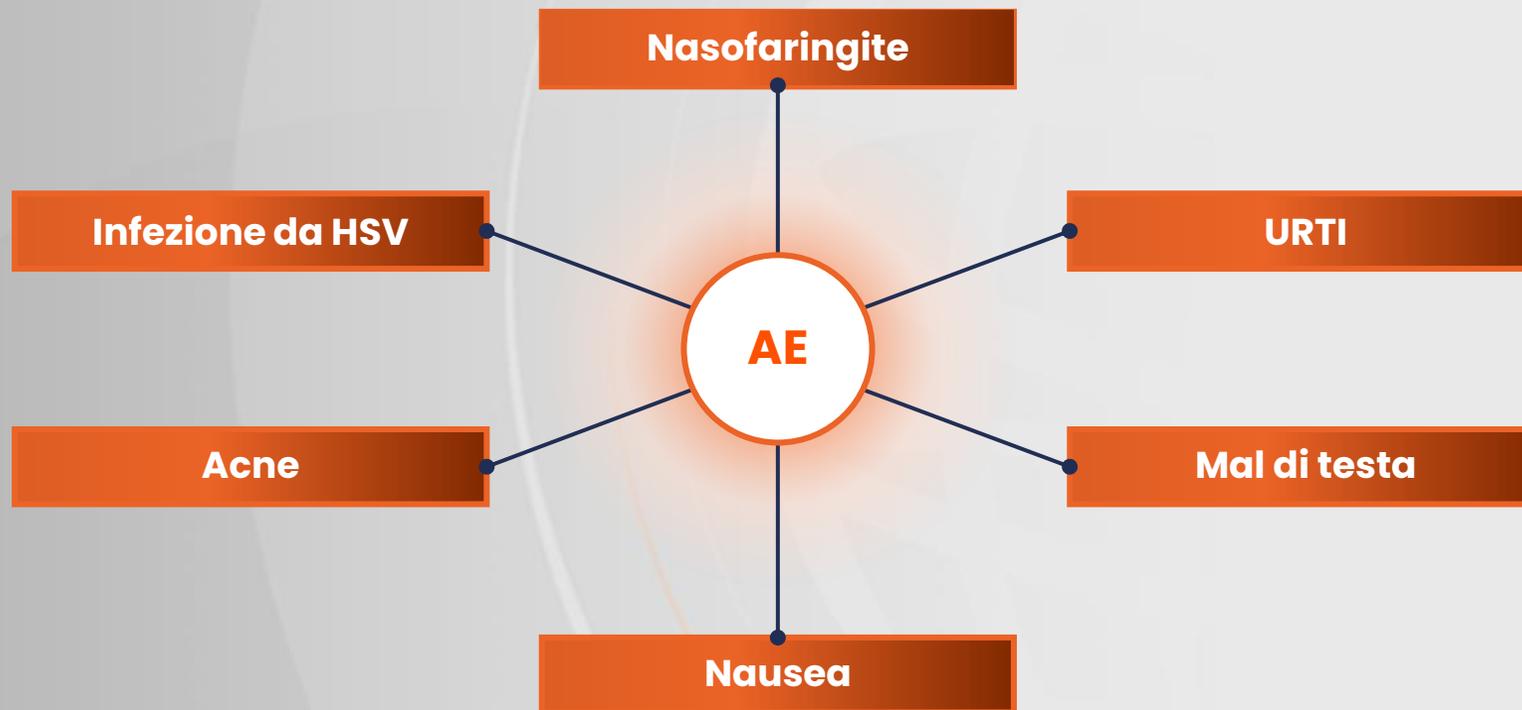


*Non è possibile effettuare confronti tra studi diversi.

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.

Inibitori JAK: AE comunemente segnalati



AE, evento avverso; HSV, virus herpes simplex; URTI, infezione del tratto respiratorio superiore.

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.

Inibitori JAK: Trattamento di mantenimento

REGIME JADE

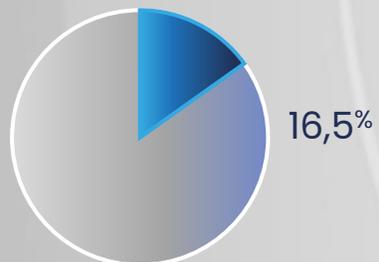
Progettazione dello studio¹



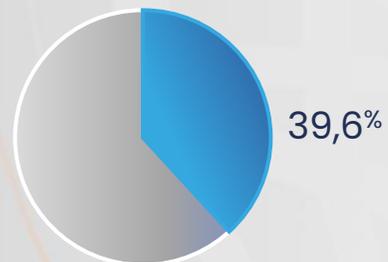
- N=1.233
- Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)
- Induzione in aperto con abrocitinib 200 mg per 12 settimane
- I pazienti che hanno risposto all'induzione sono stati randomizzati 1:1:1

Percentuale di pazienti affetti da acutizzazioni durante la terapia di mantenimento²

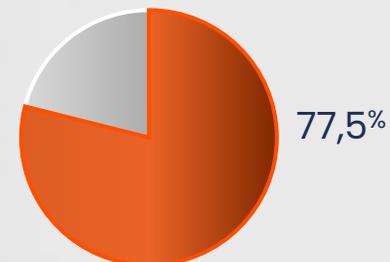
Abrocitinib 200 mg



Abrocitinib 100 mg



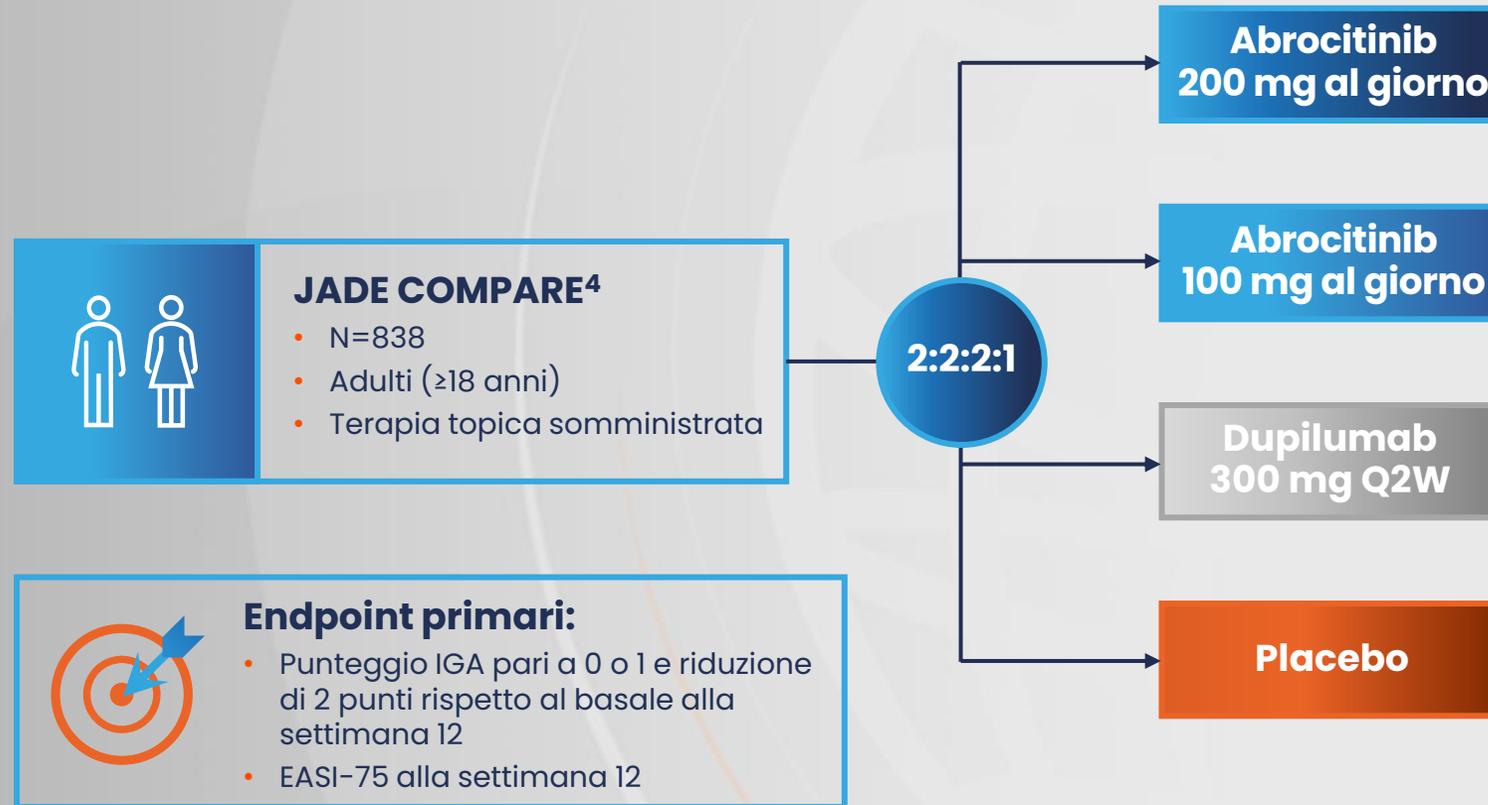
Placebo



Il trattamento di mantenimento con abrocitinib ha ridotto il rischio di acutizzazioni nei pazienti con DA in modo dipendente dalla dose²

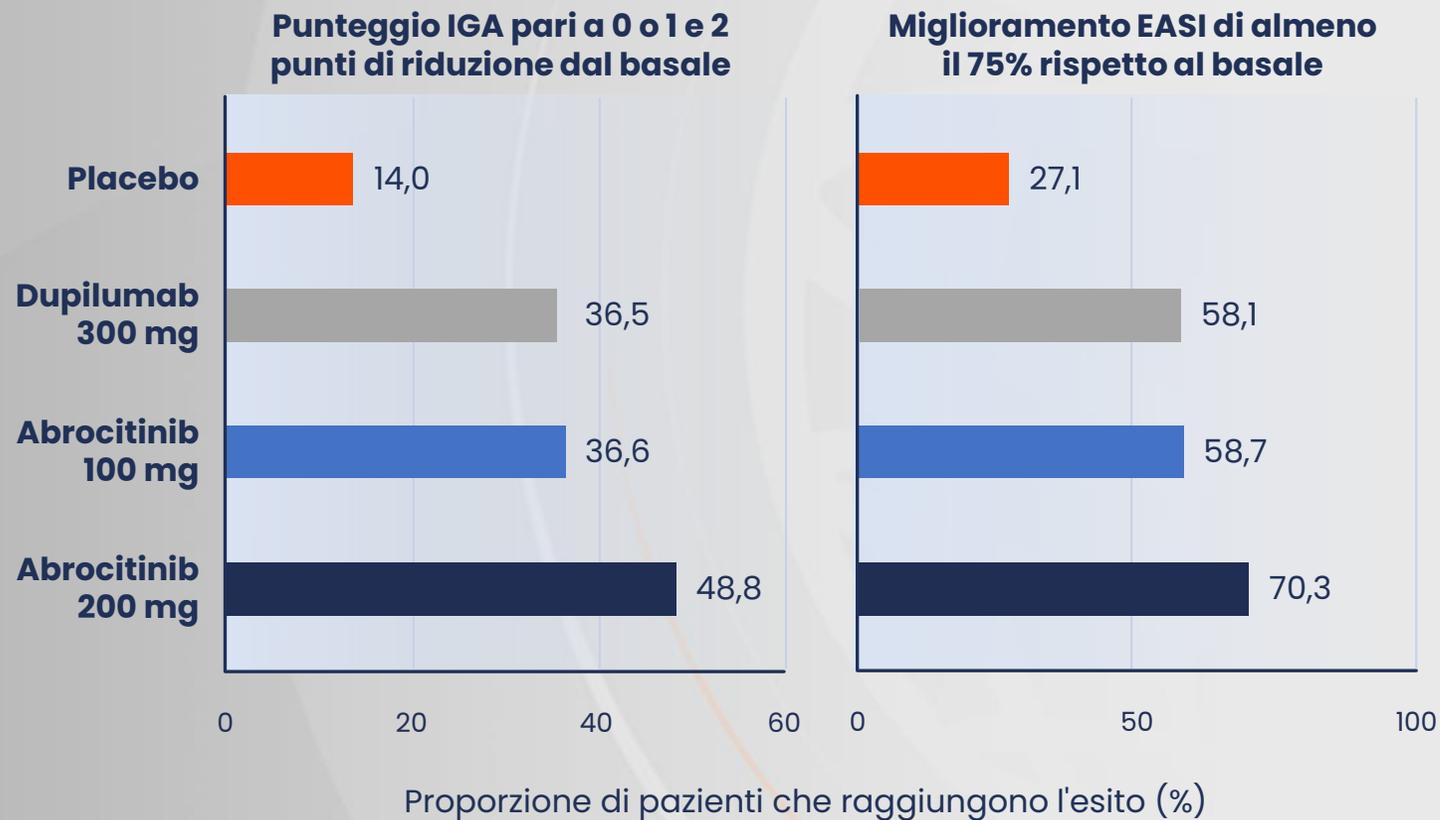
Inibitori JAK vs farmaci biologici: Abrocitinib vs dupilumab

JADE COMPARE: Progettazione dello studio



Inibitori JAK vs farmaci biologici: Abrocitinib vs dupilumab

JADE COMPARE: Efficacia



Il futuro del trattamento sistemico per la DA da moderata a grave

Ciclosporina A

Dupilumab

Nuovi farmaci biologici

Inibitori JAK