

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/05072022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tralokinumab (Adtralza®) en Dermatitis atópica

Fecha de publicación: 05/7/22

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria no contagiosa de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones eczematosas, xerosis y prurito intenso. Es una patología crónica que cursa con brotes de duración e intensidad variable y periodos de remisión, aunque en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad derivan en alteraciones graves del sueño, secuelas psicológicas y sociales, y un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las formas moderadas y graves. Ocurre frecuentemente en familias con antecedentes de enfermedades atópicas como DA, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica (1).

La gravedad de la enfermedad puede definirse según diferentes escalas que analizan la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Entre las escalas más ampliamente aceptadas se encuentra SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), que evalúa seis signos (eritema, edema, rascado, formación de costras, liquenificación y sequedad de la piel) y dos síntomas (picor e interrupción del sueño); así como EASI (*Eczema Area and Severity Index*), más compleja pero centrada en los signos. Según estas escalas se puede definir la DA como moderada a partir de un SCORAD >25 o un EASI 7,1-21, y como grave si SCORAD >50 o EASI 21,1-50 (como muy grave >50,1-72) (2,3). Otras escalas empleadas son: la IGA (*Investigator Global Assessment*, escala 0-4), que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados; la escala POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*, escala 0-28) orientada a la sintomatología; y la escala NRS (*Numerical Rating Scale*, escala 0-10) que mide la intensidad del prurito (4,5). Además, existen escalas de calidad de vida como la DLQI (*Dermatology Life Quality Index*, escala 0-30) que analiza impacto de la patología en seis aspectos de la vida del paciente (sensación, actividades diarias, ocio, vida laboral, relaciones interpersonales y tratamiento) durante la última semana (6).

La DA es una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia clásicamente estimada por encima del 20% en niños y del 1-3% en adultos (7). La prevalencia de DA grave en España es del 0.10% (8). El curso clínico y la presentación son heterogéneos. Mientras el 85% de los pacientes desarrollan por primera vez la enfermedad antes de los 5 años con resolución espontánea durante la niñez en la mayoría de los casos, la DA puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta para un número

importante de pacientes, cifrado por algunas revisiones hasta en un 40% de los casos (7).

Se estima que un 61% de los pacientes adultos con DA padecen al menos un tipo de comorbilidad atópica, como asma, rinitis alérgica o alergia alimentaria (9). También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer (10,11). Asimismo, la pérdida de la barrera protectora de la piel y la desregulación del sistema inmunológico aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves (12). Por otro lado, varios estudios han descrito la asociación de la DA con la depresión, la ansiedad y un aumento del riesgo de ideación suicida, tanto en población adulta como adolescente (12-15).

Los objetivos del tratamiento son reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento.

El estándar del tratamiento de los casos leves se centra en el uso de terapia tópica con inhibidores de calcineurina o glucocorticosteroides. Los tratamientos tópicos para la DA muestran una eficacia limitada, estando además el uso de los corticoides tópicos limitado a corto plazo debido a los efectos secundarios identificados asociados a su uso a largo plazo y su posibilidad de efecto rebote después de la suspensión (4,16).

Existe consenso sobre la necesidad de usar tratamiento sistémico en todos los pacientes con DA moderada-grave (paciente con eccema extenso, prurito intenso que conduce a rascado incesante y limitación severa del sueño y la actividad diaria) en los que las lesiones y/o el prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE) (17). La decisión de iniciar tratamiento sistémico debe incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, además de otros factores individuales como eficacia y cumplimiento de tratamientos previos, presencia de comorbilidades y preferencias del paciente (4).

En el momento de seleccionar el tratamiento sistémico a administrar, se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto y largo plazo.

- Ciclosporina es actualmente el tratamiento de elección en el tratamiento de la DA moderada-grave (18,19), pero dado el riesgo de

nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento (20), no se recomienda el uso de ciclosporina a largo plazo (4). Estos problemas de seguridad son especialmente relevantes en la población infantil y adolescente.

- Asimismo, el uso de corticoides sistémicos está limitado sólo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves y como un tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas dado su perfil de seguridad (4,16,21).
- Además, se han utilizado otras alternativas terapéuticas fuera de indicación en el manejo de pacientes con DA como metotrexato, azatioprina o micofenolato, aunque cuentan con menor evidencia y no se pueden establecer recomendaciones sólidas debido al escaso número de publicaciones existentes (4,16,21).

Un estudio (cohortes retrospectivas) muestra una *supervivencia* media del tratamiento a los 20 meses del inicio del 36,67% para ciclosporina, 32,05% para metotrexato, 27,40% para azatioprina y 36,36% para micofenolato, siendo las principales causas de suspensión el fracaso terapéutico o la aparición de efectos adversos (22).

Una opción terapéutica de reciente comercialización es el biológico dupilumab (inhibidor IL-4/IL-13) (autorizado para adultos, adolescentes y niños desde los 6 años) (, restringido a pacientes con DA moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico, con respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a la ciclosporina (23–25).

En el último año se han autorizado otras opciones terapéuticas como tralokinumab (inhibidor IL-13) (para adultos) (objeto de este informe) (26) o los nuevos inhibidores de JAK como baricitinib (inhibidor JAK1/2) (para adultos) (27), upadacitinib (inhibidor JAK1) (para adultos y adolescentes desde los 12 años) (28) y abrocitinib (inhibidor JAK1) (para adultos) (29).

En la tabla 1 del anexo se encuentran descritos los tratamientos autorizados con indicación en el manejo de los pacientes con DA moderada-grave (alternativas similares).

TRALOKINUMAB (ADTRALZA®)

Tralokinumab está autorizado en la UE para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Se presenta en jeringas precargadas de 150 mg que se deben administrar por vía subcutánea. La dosis recomendada es una dosis inicial de 600 mg (cuatro inyecciones de 150 mg), seguida de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg) administrados cada dos semanas (c2s) mediante inyección subcutánea (30).

Se aconseja realizar una evaluación de la eficacia del tratamiento a las 16 semanas:

- En pacientes con buena respuesta (aclaramiento total o casi total de la piel), puede considerarse aumentar el intervalo de dosis a cada 4 semanas (c4s) (salvo en pacientes con elevado peso corporal (>100kg)).
- En pacientes con respuesta parcial, puede considerarse mantener la pauta de tratamiento continuado cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado cada dos semanas después de 16 semanas.
- En pacientes sin respuesta, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Farmacología

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 completamente humano que se une específicamente y con alta afinidad a la interleucina 13 (IL-13) e inhibe su interacción con los receptores de la IL-13. En concreto, neutraliza la actividad biológica de la IL-13 bloqueando su interacción con el receptor IL-13R α 1/IL-4R α , lo que disminuye gran parte de los mediadores de la inflamación de tipo 2 (Th2) (vía que está aumentada en enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica).

Eficacia

La eficacia y la seguridad de tralokinumab en monoterapia y en combinación con corticoides tópicos se evaluó en tres ensayos pivotaes, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 y ECZTRA 3) en 1976 pacientes adultos con DA de moderada a grave definida por una puntuación de 3 o 4 según la escala IGA, ≥ 16 en el EASI y una afectación mínima del área de superficie corporal (*Body Surface Area*, BSA) $\geq 10\%$. Los pacientes incluidos habían presentado previamente una respuesta insuficiente a tratamientos tópicos (26).

Los estudios ECZTRA 1 y 2, tenían un diseño casi idéntico y consistieron en un período de screening (de 2 a 6 semanas), un período de tratamiento inicial de 16 semanas y un período de tratamiento de mantenimiento de 36 semanas para los sujetos que obtuvieron una respuesta clínica en la semana 16. Así, ECZTRA 1 (que incluía 802 pacientes) y ECZTRA 2 (794 pacientes) tuvieron una duración total de tratamiento ciego de 52 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados 3:1 a recibir el tratamiento activo 300 mg c2s o placebo en un período inicial de tratamiento de 16 semanas. Posteriormente, los pacientes respondedores a las variables primarias al acabar el período inicial de 16 semanas entraban en un período de mantenimiento de 36 semanas, donde los sujetos del grupo tralokinumab se aleatorizaron 2:2:1 a recibir 1) tralokinumab 300 mg c2s o 2) tralokinumab 300 mg c4s (alternando tralokinumab 300 mg y placebo c2s) o 3) placebo c2s hasta la semana 52. Los pacientes que respondieron con placebo continuaron en el grupo de

placebo. El tratamiento de rescate se permitía a lo largo de todo el estudio, aunque los pacientes que recibían tratamiento de rescate en el periodo de tratamiento inicial, se consideraban no respondedores. Los pacientes que no respondieron en la semana 16 y los pacientes que no mantuvieron esta respuesta durante el periodo de mantenimiento fueron transferidos al brazo abierto de tralokinumab 300 mg c2s con uso opcional de corticoides tópicos (CST).

El diseño del estudio ECZTRA 3 fue similar con la excepción de que la duración del periodo de mantenimiento fue más corta (16 semanas en lugar de 36 semanas, con una duración de ciego de 32 semanas) y, además, todos los pacientes recibieron asociación con CST en las lesiones activas según era necesario. Este estudio incluyó a 380 pacientes y los aleatorizó 2:1 a recibir tralokinumab 300 mg c2s + CST (253) o placebo + CST (127) en un periodo inicial de tratamiento de 16 semanas. Posteriormente, los pacientes respondedores a la variable primaria en la semana 16 entraban en un periodo de mantenimiento de otras 16 semanas, donde los respondedores del grupo placebo continuaron en placebo y los respondedores del grupo tralokinumab se aleatorizaron 1:1 a recibir 1) tralokinumab 300 mg c2s o 2) tralokinumab 300 mg c4s (alternando tralokinumab 300 mg y placebo c2s). Los pacientes que no respondieron en la semana 16, independientemente del tratamiento inicial, pasaron a la fase de mantenimiento para recibir tralokinumab 300 mg c2 semanas. El tratamiento concomitante con CST se realizaba durante las 32 semanas aplicando una capa delgada diaria en las lesiones activas.

Variables

Las variables primarias de respuesta fueron la proporción de pacientes que alcanzó respuesta IGA 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) y una reducción de al menos el 75 % del EASI (EASI 75) desde el momento basal hasta la semana 16.

Las variables secundarias incluyeron la disminución del picor definido por una mejora de al menos 4 puntos del prurito más intenso diario medido por la escala NRS, una disminución de la SCORAD, y un cambio en el DLQI desde el momento basal hasta la semana 16 (ajustadas por multiplicidad). Las variables secundarias adicionales fueron la disminución de al menos el 50 % y el 90 % en EASI (EASI 50 y EASI 90, respectivamente) y la disminución del prurito más intenso diario según NRS (promedio semanal) desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron el cambio desde el momento basal hasta la semana 16 en la POEM y en la NRS del Sueño relacionado con Eccema (no ajustadas en el análisis de multiplicidad).

Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, se midieron las variables de respuesta IGA 0 o 1 en los pacientes que a las 16 semanas presentaban respuesta IGA 0 o 1, y EASI 75 en los pacientes que a las 16 semanas presentaban respuesta EASI 75, en la semana 52 para los ensayos ECZTRA 1 y 2 y en la semana 32 para el ensayo ECZTRA 3. En los ensayos ECZTRA 1 y 2 el análisis fue jerarquizado para las variables de mantenimiento.

Características basales

Las características basales no mostraban diferencias entre el grupo activo y el placebo. En los ensayos de tralokinumab en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2), la edad media de los pacientes fue de 37,8 años, donde el 5% de los pacientes tenían 65 años o más; el peso medio fue de 76 kg; el 40,7% eran mujeres y el 66,5 % eran de raza blanca. El 49,9% tenían una puntuación IGA inicial de 3 (DA moderada); el 49,7% de 4 (DA grave). El 42,5% de los pacientes habían recibido medicamentos inmunosupresores sistémicos anteriormente. Las puntuaciones medias basales fueron: EASI 32,3 puntos; NRS 7,8; DLQI 17,3; SCORAD 70,4 y POEM 22,8.

En ECZTRA 3 (en combinación con CST), la edad media fue 39,1 años, el 6,3% de los pacientes tenían ≥ 65 años; el peso medio fue de 79,4 kg; el 45% eran mujeres y el 75,8% eran de raza blanca. El 53,2 % de tenían una puntuación IGA basal de 3 y el 46,3 % de 4. El 39,2 % habían recibido inmunosupresores sistémicos anteriormente. Las puntuaciones medias basales fueron: EASI 29,4; NRS 7,7; DLQI 17,5; SCORAD 67,6 y POEM 22,3.

Respuesta clínica

Ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2) – Periodo inicial del tratamiento, 0-16 semanas

Desde el momento basal hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados y tratados con tralokinumab alcanzaron respuesta IGA de 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos del prurito más intenso diario según NRS en comparación con el grupo placebo (ver [Tabla 1 del texto](#)).

Tralokinumab redujo el picor ya en la semana 1 en comparación con el placebo, según el cambio porcentual desde el inicio en el prurito más intenso diario según NRS (Worst Daily Pruritus NRS). La reducción del picor se observó en paralelo a la mejora de los signos y síntomas objetivos de la dermatitis atópica y de la calidad de vida.

Además, menos pacientes aleatorizados a tralokinumab 300 mg c2s necesitaron un tratamiento de rescate (corticoides tópicos, corticoides sistémicos, inmunodepresores no esteroideos) en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo (29,3 % frente al 45,3 %, respectivamente). El uso de tratamiento de rescate fue mayor si los pacientes tenían dermatitis atópica grave al inicio (39,3% si recibían tratamiento con tralokinumab 300 mg c2s frente al 56,7% en el grupo de placebo).

Tabla 1: Resultados de eficacia de tralokinumab monoterapia en la semana 16 de ECZTRA 1 y ECZTRA 2 (FAS)

Monoterapia	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Semana 16		Semana 16	
	Placebo	Tralokinumab 300 mg c2s	Placebo	Tralokinumab 300 mg c2s
Número de pacientes aleatorizados y tratados (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 o 1, % de pacientes que responden al tratamiento ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI 50, % de pacientes que responden al tratamiento ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e)}
EASI 75, % de pacientes que responden al tratamiento ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, cambio en la media de los LS desde el momento basal (±SE) ^{e)}	-17,2 (± 1,98)	-24,9 [§] (± 1,23)	-13,8 (± 2,00)	-26,9 [§] (± 1,06)
NRS del prurito (mejora ≥ 4 puntos, % de pacientes que responden al tratamiento) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, LS mean change from baseline (± SE) ^{e)}	-5,7 (± 0,63)	-7,5 [#] (± 0,41)	-5,2 (± 0,68)	-8,6 [§] (± 0,36)

LS = mínimos cuadrados (del inglés "Least Squares"); SE = error estándar (del inglés "Standard Error"); FAS = conjunto completo de análisis (del inglés "Full Analysis Set"; incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados)

A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes no respondedores.

b) Un paciente respondedor se definió como un paciente con una puntuación IGA 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel", en una escala IGA de 0 a 4).

c) Los datos tras el inicio del tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del tratamiento se consideraron como datos no disponibles. Se utilizó la imputación múltiple para los datos no disponibles del brazo placebo.

d) El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial > 4.

e) No ajustado para multiplicidad.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2) – Periodo de mantenimiento, semanas 16-52

Los pacientes que finalizaron la fase de tratamiento inicial de 16 semanas en el brazo tralokinumab fueron 550 pacientes en el ensayo ECZTRA 1 y 558 pacientes el ensayo ECZTRA 2, de los cuales 185 y 227, respectivamente, obtuvieron respuesta al tratamiento. Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, estos pacientes

entraron en el periodo de tratamiento de mantenimiento hasta la semana 52. El porcentaje de pacientes respondedores (IGA 0/1 o EASI 75) en la semana 52 fue del 56,2% y del 50% con tralokinumab 300mg c2s y tralokinumab 300mg c4s, respectivamente.

De los pacientes aleatorizados a tralokinumab, que no alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 o un EASI 75 en la semana 16 y se transfirieron a tratamiento abierto con tralokinumab 300 mg c2s + CST opcionales, el 20,8 % en ECZTRA 1 y el 19,3 % en ECZTRA 2 alcanzaron respuesta IGA 0 o 1 en la semana 52, y un 46,1 % en ECZTRA 1 y un 39,3 % en ECZTRA 2 alcanzaron respuesta EASI 75 en la semana 52. La respuesta clínica estuvo relacionada principalmente con el tratamiento continuado y no tanto con el uso opcional de corticoides tópicos.

Tabla 2: Resultados de eficacia (IGA 0 o 1 o EASI 75) en la semana 52 de los pacientes que respondieron a tralokinumab 300 mg c2s en la semana 16

	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Semanas 16-52 ^{a)}			Semanas 16-52 ^{a)}		
Evaluación en la semana 52	TRALO 300 mg c2s	TRALO 300 mg c4s	Placebo	TRALO 300 mg c2s	TRALO 300 mg c4s	Placebo
IGA0/1 ^{a)} % respondedores ^{d)}	51,3 ^{d)} (20/39)	38,9 ^{d)} (14/36)	47,4 (9/19)	59,3 ^{a)} (32/54)	44,9 ^{d)} (22/49)	25,0 (7/28)
EASI-75 ^{a)} % respondedores ^{d)}	59,6 ^{d)} (28/47)	49,1 ^{d)} (28/57)	33,3 (10/30)	55,8 ^{b)} (43/77)	51,4 ^{c)} (38/74)	21,4 (9/42)

A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes respondedores a la semana 16.

b) p < 0,001 en comparación con el grupo de placebo

c) p < 0,05 en comparación con el grupo de placebo

d) p > 0,05 en comparación con el grupo de placebo

e) Todos los pacientes se trataron inicialmente con tralokinumab 300 mg c2s entre la semana 0 y la semana 16.

f) La respuesta IGA 0/1 en la semana 52 se evaluó en aquellos pacientes que alcanzaron un IGA 0/1 en la semana 16.

g) La respuesta EASI 75 en la semana 52 se evaluó en aquellos pacientes que alcanzaron un EASI 75 en la semana 16.

Ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3) – Periodo inicial del tratamiento, 0-16 semanas

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados y tratados con tralokinumab 300 mg c2s + CST alcanzaron respuesta IGA 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos en el prurito más intenso diario según NRS en comparación con los pacientes que recibieron placebo + CST (Tabla 3 del texto).

Tabla 3: Resultados de eficacia de tralokinumab en combinación con CST en la semana 16 de ECZTRA 3

	Placebo + CST	TRALO 300 mg c2s + CST
Número de pacientes aleatorizados y tratados (FAS)	126	252
IGA 0 or 1, %, respondedores ^{b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % respondedores ^{a)}	57,9	79,4 ^{s, c)}
EASI-75, % responders ^{a)}	35,7	56,0 ^s
SCORAD, cambio en la media de los LS desde el momento basal (\pm SE) ^{b)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 ^s (\pm 1,27)
NRS del prurito (mejora \geq 4 puntos, % de pacientes respondedores ^{a, d)})	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, cambio en la media de los LS desde el momento basal (\pm SE) ^{c)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 ^s (\pm 0,40)

LS = mínimos cuadrados (del inglés "Least Squares"); SE = error estándar (del inglés "Standard Error"); FAS = conjunto completo de análisis (del inglés "Full Analysis Set"; incluye a todos los pacientes aleatorizados y tratados)

A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron tratamiento de rescate. Los CST suministrados no se consideraron tratamiento de rescate.

a) Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes no respondedores.

b) Un paciente con respuesta se define como un paciente que alcanzó una puntuación IGA 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel" en una escala IGA de 0 a 4).

c) Los datos tras el inicio del tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del tratamiento se consideraron como datos no disponibles. Se utilizó la imputación múltiple para los datos no disponibles del brazo placebo.

d) El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial \geq 4.

* $p < 0,05$, # $p < 0,01$, § $p < 0,001$.

Por otro lado, los pacientes que recibieron tralokinumab 300 mg c2s utilizaron el 50% menos de los corticoides tópicos suministrados en comparación con los pacientes que recibieron placebo durante el mismo periodo.

Además, tralokinumab + CST redujo el picor ya en la semana 2 en comparación con placebo + CST, según el cambio porcentual desde el inicio en el prurito más intenso diario según NRS. La reducción del picor fue en paralelo a la mejora de los signos y síntomas objetivos de la dermatitis atópica y de la calidad de vida.

Ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3) – Periodo de mantenimiento, semanas 16-32

Los pacientes que finalizaron la fase de tratamiento inicial de 16 semanas en el brazo tralokinumab fueron 235 pacientes, de los cuales 141 obtuvieron respuesta al tratamiento. Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, estos pacientes entraron en el periodo de tratamiento de mantenimiento hasta la semana 32.

Se observó una elevada tasa de mantenimiento de la eficacia clínica (IGA 0 o 1 o un EASI 75) en la semana 32 en los grupos tratados con tralokinumab 300 mg c2s + CST (89,6% mantuvo IGA 0/1 y 92,5% EASI 75) y tralokinumab 300 mg c4s + CST (77,6% mantuvo IGA 0/1 y 90,8% EASI 75).

En cuanto a los pacientes pertenecientes al brazo tralokinumab 300 mg c2s + CST que fueron no respondedores en la semana 16, al ser transferidos al brazo abierto de tralokinumab 300 mg c2s con uso opcional de corticoides, el 30,5% alcanzaron IGA 0/1 y el 55,8% alcanzaron un EASI 75 en la semana 32 al tratarse de manera continua con tralokinumab 300 mg c2s + CST durante 16 semanas adicionales. Esta mejora se produjo junto con la mejora del prurito más intenso diario según NRS (Worst Daily Pruritus NRS) y de índices objetivos de dermatitis atópica, incluido el SCORAD.

Resultados percibidos por los pacientes

En ambos ensayos en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2) y en el ensayo en combinación con CST (ECZTRA-3), tralokinumab mejoró los síntomas reportados por los pacientes con DA en la semana 16 en comparación con el grupo de placebo, medido por la POEM, y el impacto de la DA en la calidad del sueño, medido por la NRS del Sueño relacionado con Eccema (Eczema-related Sleep, NRS). Una mayor proporción de pacientes a los que se les administró tralokinumab presentaron reducciones clínicamente significativas en la POEM (definida como una mejora de al menos 4 puntos) desde el momento basal hasta la semana 16 en comparación con el grupo de placebo.

Ensayos en combinación con CST en pacientes adultos con DA moderada-grave y una respuesta inadecuada o intolerancia a ciclosporina A (ECZTRA 7)

La eficacia y seguridad de tralokinumab también se analizó en un ensayo en combinación con CST en adultos con DA moderada-grave y una respuesta inadecuada o intolerancia a ciclosporina A (ECZTRA 7). ECZTRA 7 consistió de un periodo de screening (de 2 a 6 semanas), un periodo de tratamiento de 26 semanas, y un periodo de seguimiento de seguridad hasta la semana 40. Este estudio incluyó 277 pacientes y los aleatorizó 1:1 a recibir tralokinumab 300 mg c2s + CST (140) o placebo + CST (137).

Variables

La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 75 % del EASI (EASI 75) desde el momento basal hasta la semana 16.

Respuesta clínica

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados y tratados con tralokinumab alcanzaron un EASI 75 en comparación con placebo (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de terapia combinada en semana 16 (ECZTRA 7)

	Placebo + CST	TRALO 300 mg e2s + CST
Número de pacientes aleatorizados y tratados	137	140
EASI-50, % respondedores	69,5	80,0
EASI-75, % respondedores	50,5	64,2

Evaluaciones por otros organismos

HAS (Haute Autorité de Santé) (31)

Opinión favorable de reembolso sólo en segunda línea tras fracaso, intolerancia o contraindicación a ciclosporina, como alternativa a dupilumab y los anti-JAK aunque destacan que no se puede posicionar respecto a estos dada la ausencia de comparaciones directas.

Por la ausencia de comparaciones directas y, por tanto, la ausencia de datos, emiten una opinión desfavorable en pacientes que no han recibido ciclosporina previa.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (32)

No se considera que se haya probado un valor terapéutico añadido ya que no se ha comparado con la que se considera el comparador activo apropiada (dupilumab).

Seguridad

El análisis de seguridad se basó en los resultados de 5 ensayos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave (ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3, un ensayo de búsqueda de dosis y un ensayo de respuesta a las vacunas), que incluyeron datos de 1.991 pacientes tratados con tralokinumab, con o sin corticoides tópicos concomitantes. Un total de 807 pacientes fueron tratados con tralokinumab durante al menos 1 año (todos habían sido incluidos en los ensayos ECZTRA 1 y 2). En el ensayo ECZTRA 3, un

48,3% de los pacientes recibieron tratamiento con tralokinumab cada 2 semanas durante más de 30 semanas.

La mayoría de datos de seguridad hasta la semana 52 procede de pacientes no respondedores.

Durante el tratamiento inicial (16 semanas), las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior (23,4%; principalmente notificadas como resfriado común), reacciones en la zona de inyección (7,2%), conjuntivitis (5,4%) y conjuntivitis alérgica (2,0%).

En cuanto al riesgo de infecciones, las más frecuentes fueron de tracto respiratorio superior, y fueron leves.

La conjuntivitis ocurrió en un 5,4% de los pacientes durante el periodo inicial del tratamiento de hasta 16 semanas y fue más frecuente en pacientes con DA grave (6%) comparado con pacientes con DA moderada (3,3%). La mayoría de los pacientes se recuperaron o estaban recuperándose durante el periodo del tratamiento. Además, se notificó queratitis de gravedad leve o moderada en el 0,5% y ninguna conllevó la interrupción del tratamiento.

Se observó una mayor frecuencia de eosinofilia durante el periodo inicial del tratamiento (16 primeras semanas) con tralokinumab (1,3%) vs. placebo (0,3%), en la mayoría de los casos fueron elevaciones transitorias. El perfil de seguridad de los pacientes con eosinofilia fue comparable al perfil de seguridad de todos los pacientes. El mecanismo de acción de este evento se desconoce. Durante el tratamiento deberá valorarse el seguimiento de este posible efecto adverso.

El eccema herpético se notificó menos frecuentemente en los pacientes tratados con tralokinumab (0,3%) que con placebo (1,5%). Ninguno fue severo ni grave en el grupo de tralokinumab, y tan solo un acontecimiento conllevó la interrupción permanente del tratamiento.

Los efectos adversos generalmente no llevaron a una mayor frecuencia de interrupción permanente del tratamiento en comparación con placebo.

La seguridad a largo plazo se evaluó en 2 ensayos en monoterapia hasta 52 semanas y en 1 ensayo en combinación con corticoides tópicos hasta 32 semanas. El perfil de seguridad fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16.

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad con tralokinumab.

En los ensayos ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 y en el ensayo de respuesta a la vacuna, la incidencia de anticuerpos-antifármaco (AAF) hasta las 16 semanas fue del 1,4 % en los tratados con tralokinumab (vs 1,3% con placebo); se observaron anticuerpos neutralizantes en el 0,1% (vs 0,2% con placebo).

La incidencia de AAF en los que recibieron tralokinumab hasta la semana 52 fue del 4,6%; un 0,9% presentó AAF

persistentes y un 1% desarrolló anticuerpos neutralizantes. Estos porcentajes son ligeramente inferiores que los observados con dupilumab: 5%, 2% y 2% (probablemente por haberse testado también este último en adolescentes, con mayores tasas de inmunogenicidad: 16%, 3% y 5%).

Las respuestas de los AAF no afectaron a la exposición, la seguridad o eficacia de tralokinumab. En el caso del dupilumab, menos del 1% de los pacientes presentó títulos de AAF que se asociaran a una exposición o eficacia reducidas. No se observó ningún caso de enfermedad del suero con tralokinumab (en comparación con 2 casos en el caso de dupilumab).

Poblaciones especiales

No son necesarios ajustes de dosis para los pacientes de ≥ 65 años ni con insuficiencia renal o hepática. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

Valoración del beneficio clínico

En la Tabla 2 del Anexo puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según las variables primarias (obtención de respuesta en IGA 0-1 y EASI 75 a las 16 semanas) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para tralokinumab en monoterapia y la combinación de tralokinumab con corticoides tópicos.

Evaluación económica

Se ha realizado una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas y solamente se encontró una evaluación coste-utilidad realizada por el Institute for clinical and economic review (ICER) en Estados Unidos, en la que se comparaban diversos tratamientos para la dermatitis atópica (tabla 3 anexo) (21). En este informe se comparó tralokinumab con el estándar de tratamiento y con dupilumab. Frente al estándar de tratamiento (emolientes tópicos) tralokinumab presentaba en ratio coste utilidad incremental (RCUI) de 129.400 \$ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) (110.220,49 Euros). Cuando se compara con dupilumab, el total de costes de tralokinumab es menor, pero por comparaciones indirectas tralokinumab fue considerado menos efectivo, por lo que no se calcula RCUI. Hay que tener en cuenta que para tralokinumab, los autores utilizaron el mismo precio que dupilumab como aproximación.

Antes de realizar la evaluación económica, se han descrito los costes tanto de dupilumab como de tralokinumab, asumiendo que este último pueda tener un coste de un 20% menor al de dupilumab. Todos los costes se encuentran descritos en la tabla 4 del Anexo.

Previo a la decisión del tipo de evaluación económica a elegir, se ha realizado una comparación indirecta entre tralokinumab y dupilumab utilizando el placebo como comparador común tras analizar y comprobar que las

características basales los participantes aleatorizados cada brazo en cada estudio son similares y las variables recogidas en los distintos cortes temporales son comparables. Esta comparación indirecta se ha realizado con los datos de eficacia de tralokinumab frente a placebo y de dupilumab frente a placebo a 16 y a 52 semanas utilizando la calculadora creada por Tobias et al. (2014) (22) y que utiliza el método de Bucher. Para ello se han incluido los ensayos ECZTRA 1 y ECZTRA 2 para tralokinumab a 16 semanas, y el estudio de Wollenberg et al. (2021) (23) para resultados a 52 semanas. Para dupilumab se han utilizado los resultados de los ensayos SOLO 1 y SOLO 2 para las 16 semanas y los de SOLO-CONTINUE para los resultados a 52 semanas. Los resultados de las comparaciones indirectas se pueden ver en la tabla 5 del Anexo, donde se muestra que al comparar dupilumab con tralokinumab a 16 semanas, nos encontramos con un NNT de 6 para IGA 0-1 (IC 95%, 4 a 9) y de 6 para EASI 75 (IC 95% 4 a 10). A 52 semanas el resultado para IGA 0-1 se mantiene a favor de Dupilumab, pero el intervalo de confianza se amplía perdiendo precisión (NNT: 6; IC95% 3 a 100). Para EASI 75 la diferencia entre dupilumab y tralokinumab es muy pequeña y no significativa (NNT: 10; IC95% -13 a 4).

Dado el sesgo inherente a las comparaciones indirectas y viendo los resultados poco precisos a largo plazo, se ha realizado otro análisis con el fin de confirmar si tralokinumab se puede considerar una alternativa terapéutica a dupilumab para el tratamiento de la DA. Para ello hemos adoptado la metodología descrita por Alegre et al. (2014) (24). En primer lugar, hemos seleccionado los ensayos clínicos relevantes para ambos medicamentos: SOLO1 y SOLO 2 para dupilumab y ECZTRA 1 y ECZTRA 2 para tralokinumab. En ambos casos la variable principal es la proporción de pacientes que alcanzó respuesta IGA 0 o 1. Por último hemos seleccionado un delta de $\pm 25\%$ que es el promedio del valor de la variable principal "proporción de pacientes que alcanzó respuesta IGA 0 o 1" utilizado en los estudios para el cálculo de tamaño muestral: 29% para dupilumab y 20% para tralokinumab. La elección de este delta se basa en los métodos descritos en el estudio de Alegre et al. (2014) (24). Alegre et al. plantean que cuando no existe un delta establecido, se puede utilizar una fracción del valor de referencia utilizado para el cálculo de tamaño muestral, pero dado que no tenemos ninguna información para la elección de esta fracción, se ha decidido tomar la referencia del cálculo de tamaño muestral en su totalidad, lo que supone una asunción más conservadora. Una vez definido el valor delta, hemos realizado los metaanálisis de comparaciones directas de los estudios de cada medicamento y hemos calculado la reducción absoluta de riesgos (RAR) para evaluar la posición de esta respecto al delta elegido. En las figuras 1 y 2 del Anexo se puede ver la RAR para los resultados a 16 semanas y 52 semanas respectivamente. En ambos casos, según el estudio de Alegre et al. (2014) (24) nos encontraríamos en la situación de que la diferencia es probablemente irrelevante y se puedan considerar alternativas terapéuticas equivalentes.

Por tanto, al considerarlos alternativas terapéuticas equivalentes, procedemos a realizar un análisis de minimización de costes. Para la minimización de costes, solo se han tenido en cuenta los costes de la tabla 4 del Anexo por lo que, con la asunción de un coste de tralokinumab un 20% menor que el de dupilumab, la diferencia de costes es de 3.150 € por paciente y año. Esta asunción del 20% se basa en estimaciones internas.

Por último, se ha realizado un análisis de impacto presupuestario. Para su elaboración se ha tomado la población española mayor de 18 años según el INE y de ahí se ha aplicado la prevalencia publicada por Sicras-Mainar et al. (2018) (25) sobre DA severa que es de 0,08%. A esta población resultante se le ha aplicado la tasa de pacientes con DA no controlada con ciclosporina por ineffectividad, efectos adversos o incumplimiento de tratamiento (49,5%) del estudio de van der Shaft et al. (2015) (26), resultando en un total de 15.505 pacientes el primer año, 15.515 el segundo y 15.524 el tercero. A estas poblaciones se les ha aplicado las tasas de respuesta calculada mediante el metaanálisis de los estudios SOLO 1 y SOLO 2 (37%) y de los estudios ECZTRA 1 y ECZTRA 2 (19%) para la variable IGA 0-1. En el caso base, a los pacientes no respondedores se les imputa el coste de tratamiento hasta las 16 semanas y el resto del año se les imputa el coste del tratamiento estándar. La distribución de los medicamentos en el escenario actual y en el escenario potencial se basa en asunciones propias, éstas aparecen en la tabla 6 del Anexo. Finalmente, los resultados del caso base del impacto presupuestario se encuentran reflejados en la tabla 7 del Anexo. En el caso base, el impacto a tres años supone un ahorro al sistema de 19 M € aproximadamente.

DISCUSIÓN

El tratamiento sistémico está indicado en la DA moderada-grave cuyas lesiones y/o prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE) (17). En el momento de seleccionar el tratamiento sistémico a administrar, se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto y largo plazo.

Ciclosporina se considera el estándar de tratamiento sistémico de la DA moderada-grave. Ciclosporina ha demostrado superioridad frente a placebo en 5 ECAs (estudios antiguos en los que se incluyó un número limitado de pacientes) con una media de mejora clínica de la gravedad de la DA (escala SCORAD) de entre el 53-95% a corto plazo (10 días a 8 semanas)(33). La evidencia a largo plazo muestra que el riesgo de nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento con ciclosporina es muy alto(20). Por este motivo, además de la limitación de datos a largo plazo y la dificultad de combinación con otros tratamientos, no se recomienda a largo plazo.

Las terapias disponibles en la actualidad no consiguen controlar la enfermedad en un porcentaje considerable de pacientes(22). En aquellos pacientes con DA grave, refractarios a medicación tópica y que presenten respuesta

insatisfactoria a ciclosporina A, o en los que el uso de la misma no se considere adecuado por contraindicación o intolerancia, existen alternativas financiadas como dupilumab, upadacitinib y baricitinib.

La eficacia de dupilumab en monoterapia o con CTS ha sido demostrada frente a placebo en 7 ensayos multicéntricos de fase III realizados en adultos y adolescentes con DA de moderada a grave (24,34-39). Los ensayos clínicos pivotaes SOLO-1 y SOLO-2 que compararon una pauta semanal o bisemanal de 300 mg de dupilumab y placebo evaluaron la eficacia de dupilumab en pacientes con dermatitis moderada o grave. A las 16 semanas alrededor del 36-38% de los pacientes tratados con dupilumab bisemanal tuvieron una puntuación IGA 0-1 (frente al 8-10% de los tratados con placebo), y del 44%-51% un EASI 75 (frente al 12-15% de los tratados con placebo). En el ensayo pivotal CHRONOS, que comparó las mismas pautas de tratamiento, pero asociadas a corticoides tópicos, y evaluó la respuesta a las 16 y a las 52 semanas, también se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dupilumab y placebo. A las 52 semanas en los pacientes tratados con dupilumab bisemanal y CST un 36% tuvieron una puntuación IGA 0-1 (frente a un 12,5% de los tratados con placebo y CST), y un 65% un EASI 75 (frente a un 22% de los tratados con placebo CST).

Además, varios inhibidores de JAK (baricitinib, upadacitinib y abrocitinib), han sido recientemente autorizados por la UE para el tratamiento de adultos con DA moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico (29,30,40).

Tralokinumab, administrado a dosis de 300 mg c2s en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2), ha demostrado su superioridad frente a placebo en cuanto a la proporción de los pacientes que alcanzaron respuesta IGA de 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos del prurito más intenso diario según NRS hasta la semana 16 y también una respuesta continuada en pacientes con al menos alguna respuesta (IGA 0/1 o EASI 75) en la semana 16 que continuaron tratamiento en monoterapia con tralokinumab 300mg c2s (56,2%) y tralokinumab 300mg c4s (50%) hasta la semana 52. Un porcentaje de los pacientes no respondedores en el período inicial de tratamiento (hasta la semana 16) se beneficiaron de un uso continuado (se alcanzó respuesta en un 20% en la variable IGA 0-1 y un 40% en la variable EASI75 en la semana 52), pero asociando tratamiento con corticoides tópicos.

En el ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3), tralokinumab 300 mg c2s + CST también mostró superioridad respecto a placebo +CST en la respuesta IGA 0 o 1, EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos en el prurito más intenso diario según NRS. Además, tralokinumab 300 mg c2s permitió la reducción de un 50% del uso los corticoides tópicos suministrados respecto al grupo placebo.

Por otro lado, tanto en monoterapia como en combinación con CST, tralokinumab mejoró los síntomas reportados por los pacientes (medido por la POEM) y el impacto de la DA en la calidad del sueño (medido por la NRS del Sueño

relacionado con Eccema) en la semana 16, aunque el análisis no fue ajustado por multiplicidad.

Tralokinumab (300 mg c2s o c4s) fue bien tolerado tanto en monoterapia como en combinación con CST. Los efectos secundarios observados fueron consistentes tanto a corto como a medio plazo (hasta las 52 semanas). Las reacciones adversas más frecuentes son de carácter leve o moderado (infecciones del tracto respiratorio superior, principalmente notificadas como resfriado común; reacciones en la zona de inyección, conjuntivitis y conjuntivitis alérgica).

El perfil de seguridad es favorable y muy similar al de dupilumab puesto que ambos comparten como mecanismo de acción la inhibición de la IL-13, siendo la de dupilumab una inhibición indirecta de la IL-13 por bloqueo del receptor de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). No se requieren pruebas de laboratorio ni monitorización durante el tratamiento. Se ha sugerido que la inhibición de IL-13 puede inducir xeroftalmia y, subsecuentemente, conjuntivitis; aunque la conjuntivitis de por sí ya es común en los pacientes con DA, con una prevalencia del 31,7% (41). A partir de comparaciones no ajustadas, se sugiere un menor riesgo de conjuntivitis con la inhibición específica de IL-13 que con la inhibición dual IL-4/IL-13 (dupilumab) (42) aunque la evidencia no es robusta. En ambos tratamientos, es aconsejable el uso concomitante de lágrimas artificiales y la realización de un examen oftalmológico en caso de conjuntivitis que no se resuelve con el tratamiento estándar. El efecto a largo plazo de las conjuntivitis crónicas es desconocido. La inhibición de la señalización de IL-13 también supone un riesgo teórico de agravamiento de infecciones helmínticas. Al igual que con dupilumab, los pacientes con infecciones helmínticas previas se excluyeron de los ensayos clínicos. Por ello, los pacientes con infecciones helmínticas previas deben ser tratados antes de comenzar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben tralokinumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con tralokinumab hasta que se resuelva la infección.

Tralokinumab no se ha comparado directamente frente a ciclosporina A (el fármaco de elección en DA moderada/grave) ni frente a los inhibidores del JAK u otros tratamientos sistémicos.

En ausencia de comparaciones directas se han publicado varios metaanálisis en red de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los distintos fármacos inmunosupresores sistémicos en el tratamiento de la DA moderada o grave (43–46), y que han sugerido algunas diferencias de eficacia entre ellos, como una superioridad de dupilumab frente a tralokinumab en la mejora de síntomas clínicos (puntuación EASI) a corto plazo (16 semanas). Sin embargo, los resultados de estos metaanálisis de comparaciones múltiples y efectos indirectos deben interpretarse con precaución y cautela porque existe un gran heterogeneidad entre los diferentes ensayos clínicos debido a diferencias relevantes de la población incluida, de las pautas de dosificación utilizadas, de los procedimientos

de evaluación, de la información disponible y seleccionada sobre las medidas o variables de resultados, y del tiempo de seguimiento, entre otros factores, que pueden sesgar los efectos de los tratamientos

Algunos estudios han caracterizado la heterogeneidad de la DA, sugiriendo la necesidad de múltiples opciones terapéuticas (42,43). En este sentido, tralokinumab aporta una mayor especificidad por el bloqueo de la vía de la IL-13, al ser un inhibidor selectivo; mientras que dupilumab también bloquea la vía de IL-4.

Con respecto a dupilumab, presenta la ventaja de la flexibilidad en la posología, ya que las dosis pueden alargarse hasta cada 4 semanas en los pacientes con buena respuesta durante el período de tratamiento inicial (16 semanas), lo que aumenta la conveniencia de uso.

No existen suficientes datos que avalen la eficacia del tratamiento secuencial con tralokinumab después de fracaso de dupilumab u otros tratamientos sistémicos.

El análisis de comparaciones indirectas presenta datos con amplios intervalos de confianza y además a 52 semanas los resultados carecen de significación estadística para EASI-75 y el IC al 95% del resultado para IGA 0-1 expresado en NNT es poco preciso (3-100). El análisis de alternativas terapéuticas equivalentes realizado nos permite asumir que tralokinumab es una alternativa terapéutica a dupilumab y por tanto se ha realizado un análisis de minimización de costes. Dado que se ha asumido que tralokinumab puede tener un coste un 20% por debajo del coste de dupilumab, el análisis de minimización de costes arroja un resultado favorable a tralokinumab en 3.150 € por paciente y año. El impacto presupuestario muestra un ahorro desde el primer año con la introducción de tralokinumab ya que hemos asumido que tralokinumab tiene un precio un 20% menor respecto a dupilumab y, en el escenario potencial, los pacientes que se tratarían con tralokinumab se detraen de los que actualmente se asumen que están con dupilumab.

CONCLUSIÓN

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG4 que se une específicamente a la citoquina IL-13 circulante. Está autorizado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Tralokinumab ha demostrado su superioridad frente a placebo en cuanto a la proporción de los pacientes que alcanzaron respuesta IGA de 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora ≥ 4 puntos del prurito más intenso diario según NRS hasta la semana 16 y también un mantenimiento de dicha respuesta en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados y respondedores hasta la semana 52 sin usar CST. El uso de corticoides tópicos, cuando sea apropiado, podría proporcionar un efecto adicional a la eficacia general de tralokinumab y tralokinumab, a su vez, permite la reducción de la necesidad de uso de los CST. También ha demostrado mejorar los síntomas reportados por los pacientes (medido por la POEM) y el impacto de la

DA en la calidad del sueño (medido por la NRS del Sueño relacionado con Eccema) en la semana 16. Dada la ausencia de comparaciones directas entre tralokinumab y el resto de tratamientos sistémicos autorizados, no es posible establecer la eficacia relativa.

En cuanto a la seguridad, presenta un perfil de seguridad favorable dado que las reacciones adversas más frecuentes son de carácter leve o moderado y muy similares a las causadas por dupilumab (infecciones del tracto respiratorio superior, principalmente notificadas como resfriado común; reacciones en la zona de inyección y conjuntivitis). No se requieren pruebas de laboratorio ni monitorización durante el tratamiento.

Los pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave y respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a ciclosporina son candidatos a tratamiento con inmunosupresores inhibidores de interleucinas (dupilumab o tralokinumab), o inhibidores selectivos de las enzimas JAK (baricitinib o upadacitinib). Sin embargo, los inhibidores de interleucinas presentan un perfil de seguridad más favorable que los inhibidores selectivos de las enzimas JAK que, si bien se pueden administrar por vía oral, tienen un perfil de seguridad más complejo, y requieren una monitorización estrecha. No existen suficientes datos para establecer la eficacia de tralokinumab en tratamientos secuencial tras el fracaso de sus alternativas.

Desde el punto de vista del análisis de impacto presupuestario, el impacto de introducir tralokinumab en el sistema sanitario, depende fundamentalmente del precio de tralokinumab respecto a dupilumab. Además, también puede influir en el impacto presupuestario, por un lado, si los pacientes candidatos a tralokinumab en el escenario potencial, se detraen de los que actualmente están con dupilumab (tabla 6 del Anexo).

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Con los datos de eficacia y seguridad disponibles, tralokinumab se considera una alternativa más en el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave y respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a ciclosporina.

Dupilumab, con un mecanismo de acción similar, fue el primer tratamiento autorizado y dispone de mayor experiencia de uso y datos en vida real. No obstante, en el escenario base estudiado en la evaluación económica, tralokinumab constituiría una alternativa de menor coste frente a dupilumab.

En base a los criterios de financiación, en la selección del tratamiento, se deberán considerar criterios de eficiencia

REFERENCIAS

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based

European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 26 de julio de 2021];32(5):657-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/>

2. Jaume ME, Guerra Pérez T. Dermatitis atópica. [citado 26 de julio de 2021]; Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 26 de julio de 2021];139(4):S58-64. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091674917301483/fulltext>
4. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen J, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 26 de julio de 2021];34(12):2717-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205485/>
5. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. febrero de 2014 [citado 26 de julio de 2021];70(2):338-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290431/>
6. Jones-Caballero M, F Peñas P. Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología | Actas Dermo-Sifiliográficas. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. octubre de 2002 [citado 26 de julio de 2021];93(8):481-9. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-calidad-vida-ii-calidad-vida-articulo-13039104>
7. Silvestre Salvador J, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2017 [citado 26 de julio de 2021];27(2):78-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28071589/>
8. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2019 [citado 26 de julio de 2021];15:1393. Disponible en: <http://pmc/articles/PMC6897051/>
9. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 1 de enero de 2007 [citado 11 de noviembre de 2021];35(1):15-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-sensitization-in-early-age-food-13099090>

10. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol [Internet]. septiembre de 2005 [citado 26 de julio de 2021];141(9):1123-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172309/>
11. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, E R, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 26 de julio de 2021];137(1):130-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253344/>
12. Simpson EL. Comorbidity in Atopic Dermatitis. Curr Dermatol Rep [Internet]. 2012 [citado 26 de julio de 2021];1(1):29. Disponible en: </pmc/articles/PMC3671606/>
13. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer J, Milch W. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. Hautarzt [Internet]. agosto de 2009 [citado 26 de julio de 2021];60(8):641-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399379/>
14. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1 de febrero de 2013 [citado 26 de julio de 2021];131(2):428-33. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091674912017629/fulltext>
15. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, et al. Depression, Anxiety, and Dermatologic Quality of Life in Adolescents with Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 [citado 26 de julio de 2021];128(3):668. Disponible en: </pmc/articles/PMC3164894/>
16. Sidbury R, Davis D, Cohen D, Cordero K, Berger T, Bergman J, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2014 [citado 28 de julio de 2021];71(2):327-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/>
17. Simpson E, Bruin-Weller M, Flohr C, Arden-Jones M, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 26 de julio de 2021];77(4):623-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803668/>
18. Ficha Técnica de ciclosporina.
19. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol [Internet]. 2010 [citado 28 de julio de 2021];162(3):661-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863501/>
20. Zachariae H. Long-term Use of Cyclosporine in Dermatology. Arch Dermatol [Internet]. 1 de junio de 1996 [citado 28 de julio de 2021];132(6):692-4. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/557839>
21. Prezzano J, Beck L. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 28 de julio de 2021];35(3):335-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577803/>
22. Pereyra-Rodríguez JJ, Domínguez-Cruz J, Ruiz-Villaverde R, Silvestre JF, Galán M, Curto L, et al. Drug survival of systemic and biological treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicentre retrospective observational study. Br J Dermatol [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 26 de enero de 2022];184(1):175-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730674/>
23. Ministerio de Sanidad. PROTOCOLO FARMACOLÓGICO DEL USO DE DUPILUMAB EN LA DERMATITIS ATÓPICA GRAVE EN PACIENTES ADULTOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. 31 de enero de 2020;
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. 10 de marzo de 2020 [citado 26 de julio de 2021]; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x22584>
25. Ministerio de Sanidad. ACUERDOS DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS. Sesión 217 del 28 de octubre de 2021. [Internet]. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_217_web.pdf
26. CHMP. European Assessment report. Tralokinumab (Adtralza®). 2021 [citado 27 de julio de 2021]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
27. CHMP. European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant). 2020 [citado 27 de julio de 2021]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
28. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Upadacitinib (Rinvoq®) [Internet]. [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Rinvoq>
29. Committee for Medicinal Products for Human. European Public Assessment Report (EPAR). Abrocitinib (Cibinqo®). [citado 18 de enero de 2022]; Disponible en:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinq>
30. Ficha Técnica de tralokinumab (Adtralza®).
 31. Haute Autorité de Santé - ADTRALZA 150 mg (tralokinumab) [Internet]. [citado 31 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305309/fr/adtralza-150-mg-tralokinumab
 32. [A21-94] Tralokinumab (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [citado 31 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-94.html>
 33. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1 de mayo de 2007 [citado 31 de marzo de 2022];21(5):606-19. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x>
 34. Simpson E, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck L, Blauvelt A, Cork M, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de diciembre de 2016 [citado 28 de julio de 2021];375(24):2335-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690741/>
 35. Worm M, Simpson E, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 28 de julio de 2021];156(2):131-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876900/>
 36. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather J, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 10 de junio de 2017 [citado 28 de julio de 2021];389(10086):2287-303. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478972/>
 37. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith C, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 28 de julio de 2021];178(5):1083-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193016/>
 38. Deleuran M, Thaçi D, Beck L, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 28 de julio de 2021];82(2):377-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31374300/>
 39. Simpson E, Paller A, Siegfried E, Boguniewicz M, Sher L, MJ G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 28 de julio de 2021];156(1):44-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693077/>
 40. CHMP. Ficha Técnica de Baricitinib (Olmiant).
 41. Ravn NH, Ahmadzay ZF, Christensen TA, Larsen HHP, Loft N, Rævdal P, et al. Bidirectional association between atopic dermatitis, conjunctivitis, and other ocular surface diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 28 de marzo de 2022];85(2):453-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253849/>
 42. Wollenberg A, Beck LA, de Bruin Weller M, Simpson EL, Imafuku S, Boguniewicz M, et al. Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 15 de marzo de 2022];186(3):453-65. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.bvscm.a17.csinet.es/doi/full/10.1111/bjd.20810>
 43. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatology* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 25 de agosto de 2021];156(6):659-67. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2765026>
 44. Research - Eczema Therapies [Internet]. 2021 [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://eczematherapies.com/research/>
 45. Silverberg J, Thyssen J, Fahrback K, Mickle K, Cappelleri J. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 25 de agosto de 2021];35(9):1797-810. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991374/>
 46. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 14 de septiembre de 2020 [citado 11 de noviembre de 2021];2020(9). Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013206.pub2/full>

47. Czarnowicki T, He H, Krueger J, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 28 de julio de 2021];143(1):1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612663/>
48. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong P, LF E. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 28 de julio de 2021];36(3):100-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895955/>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Almudena Ramírez-García. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda).

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo de Patología reumática/dermatológica.

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

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Reumatología, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Liga Reumatológica Catalana, la Liga Reumatológica Española, y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES							
Nombre	Corticoides sistémicos	Ciclosporina A	Dupilumab (IL-4/13i)	Tralokinumab (IL-13i)	Baricitinib (JAK1/JAK2i)	Upadacitinib (JAK1i)	Abrocitinib (JAK1i)
Presentación	Comprimidos Prednisona 5/10/30 mg	Cápsulas blandas de 25/50/100mg	Dupixent 300mg solución para inyección en jeringa precargada	Tralokinumab 150 mg solución para inyección subcutánea	Olumiant 2/4 mg comprimidos recubiertos	Rinvoq 15/30 mg comprimidos de liberación prolongada	Comprimidos de 50/100/200mg
Posología	Dosis depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente (máx. 0,5 mg/kg)	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad)	600 mg al inicio y después 300 mg cada 2 semanas	600 mg al inicio y después 300 mg cada 2 semanas . (puede reducirse la dosis hasta cada 4 semanas en pacientes con control de la enfermedad)	4 mg una vez al día . (reducción dosis a 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado control de la enfermedad, riesgo infeccioso o mayores de 75).	15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. 15 mg una vez al día para adolescentes que pesen ≥40 kg.	La dosis de inicio es 200mg una vez al día . (posteriormente se puede modificar según tolerabilidad y eficacia).
Indicación aprobada en FT o no	Aprobada para dermatosis inflamatoria: severa, dermatitis de áreas extensas	DA grave en pacientes candidatos a terapia sistémica (en quienes la terapia convencional es inadecuada o ineficaz (> 16 años))	DA moderada-grave en pacientes (niños ≥6 años o adultos) candidatos a terapia sistémica <i>Otras de interés:</i> Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal	DA moderada-grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico	DA moderada-grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico <i>Otras de interés:</i> artritis reumatoide	DA de moderada a severa en adultos y adolescentes de ≥12 años que son candidatos para terapia sistémica <i>Otras de interés:</i> Artritis reumatoide, psoriasis y espondilitis anquilosante	DA moderada-grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico
Efectos adversos	Úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones.	Infecciones, neoplasias, hipertensión, nefrotoxicidad	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad ocular, herpes oral, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior	Infección de las vías respiratorias superiores (principalmente notificada como resfriado común) y conjuntivitis	Infecciones, herpes simple y herpes zóster, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, CK y lípidos, neutropenia, trombocitosis	Infecciones del tracto respiratorio superior, acné, herpes simple, elevación de CK y cefalea	Náuseas, cefalea, acné, herpes simple, aumento CK, mareos, dolor abdominal, infecciones, trombosis, hiperlipemia, citopenias.
Utilización de recursos	- Administración oral	- Administración oral	- Administración subcutánea	- Administración subcutánea	- Administración oral . - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración oral . - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración oral . - Necesario seguimiento de pruebas analíticas
Conveniencia	-Uso solo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves, como tratamiento puente a otras opciones terapéuticas	-Requiere monitorización estrecha de su uso - Uso sólo a corto plazo por potencial nefrotoxicidad irreversible	-Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes	-Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se

	sistémicas -Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento		- Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales	- Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) - Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13 - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13 - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13
Otras características diferenciales	Uso limitado a adultos	Solo dispone de 5 estudios frente a placebo a corto plazo (8 días-10 semanas).	Primer biológico autorizado y comercializado en DA grave.	-No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de tralokinumab en población adolescente	-Primer inhibidor JAK autorizado para DA -No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay ensayos publicados que demuestren la eficacia de baricitinib en población adolescente	-Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab sin corticoides tópicos - Primer inhibidor JAK autorizado en adolescentes de >12a.	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

ESTUDIO ECZTRA 1 (Monoterapia a 16 semanas)					
ECZTRA 1	TRALO 300 mg c2s (N=601)	Placebo (N=197)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC95%)
Resultados principales					
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	95 (15,8%)	14 (7,1%)	9% (IC95:4%-14%)	p < 0,01	12 (8-25)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	150 (25,0%)	25 (12,7%)	12% (IC95:6%-18%)	p < 0,001	9 (6-17)
ESTUDIO ECZTRA 2 (Monoterapia a 16 semanas)					
ECZTRA 2	TRALO 300 mg c2s (N=591)	Placebo (N=201)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultados principales					
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	131 (22,2%)	22 (10,9%)	11% (IC95:6%-16%)	p < 0,001	10 (7-17)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	196 (33,2%)	23 (11,4%)	22% (IC95:16%-28%)	p < 0,001	5 (4-7)
ESTUDIO ECZTRA 3 (En combinación con CST a 16 semanas)					
ECZTRA 3	TRALO 300 mg c2s + CST (N=252)	Placebo + CST (N=126)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultados principales					
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	98 (38,9%)	33 (26,2%)	13% (IC95:3%-23%)	p=0,015	8 (5-34)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	141 (56,0%)	45 (35,7%)	20% (IC95:10%-30%)	p<0,001	5 (4-10)

Tabla 3. Evaluación Económica publicada

Extracción de datos de la evaluación económica publicada por ICER		
<p>- Tipo de estudio: coste-utilidad/coste-efectividad</p> <p>- Fuente de datos: Se ha utilizado un Metaanálisis en red que incluye todos los estudios que comparan abrocitinib, baricitinib, tralokinumab, upadacitinib, dupilumab y estándar de tratamiento con placebo o entre sí.</p> <p>- Modelización: modelo de Markov con estados de salud basados en la respuesta al EASI</p> <p>- Perspectiva: Sistema Nacional de Salud y perspectiva social.</p> <p>- Población del escenario base: Adultos mayores de 18 años con DA moderada-severa tratados con abrocitinib, baricitinib, tralokinumab y upadacitinib comparados con dupilumab o emolientes (considerado estándar de tratamiento)</p> <p>- Variables principales de resultado: coste por año de vida ganado (AVG), coste por año de vida ajustado por calidad ganado (AVAC).</p> <p>- Horizonte temporal: 5 años</p> <p>- Costes incluidos en el estudio: Los costes incluidos en el estudio son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costes de adquisición de los medicamentos • Costes asociados a la administración del tratamiento y entrenamiento • Costes asociados a la monitorización del tratamiento (análisis de sangre) • Costes de las visitas médicas <p>- Fuente de datos de efectividad: Se han utilizado las utilidades de cada estudio suministradas por los distintos laboratorios.</p> <p>- Fuente de costes unitarios: los costes de los medicamentos actualmente en el mercado se obtuvieron de la base de datos SSR Health LLC., Para calcular los precios de abrocitinib, se utilizó la media de los precios de baricitinib y upadacitinib. Para tralokinumab se utilizó el precio de dupilumab. Los costes directos se obtuvieron de IBM Watson MarketScan claims database.</p> <p>- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3%</p> <p>- Valores de utilidad considerados: Se han utilizado las utilidades de cada estudio suministradas por los distintos laboratorios.</p> <p>- Análisis de sensibilidad: se realizaron análisis de sensibilidad univariante para los inputs del modelo. Se realizó un modelo probabilístico.</p> <p>- Conflicto de intereses: Los posibles conflictos de interés personales de cada miembro del panel que participó en la elaboración del informe están en el siguiente enlace: https://icer.org/who-we-are/people/independent-appraisal-committees/new-england-cepac/.</p> <p>- Resultados caso base:</p>		
	Coste totales	AVACs
Abrocitinib	157.967,81 €	3.59
Baricitinib	93.239,97 €	3.23
Tralokinumab	113.074,49 €	3.29
Upadacitinib	194.537,71 €	3.51
Dupilumab	125.648,16 €	3.47
Estándar de cuidado	77.744,24 €	2.98
Tratamiento	Comparador	RCUI (coste/AVAC)
Abrocitinib	Estándar de cuidado	131.315,17 €
Baricitinib	Estándar de cuidado	63.399,63 €
Tralokinumab	Estándar de cuidado	114.579,79 €
Upadacitinib	Estándar de cuidado	219.950,69 €
Dupilumab	Estándar de cuidado	97.667,31 €
Abrocitinib	Dupilumab	268.651,53 €
Baricitinib	Dupilumab	Menos costoso y menos efectivo
Tralokinumab	Dupilumab	Menos costoso y menos efectivo
Upadacitinib	Dupilumab	1.693.195,28 €
<p>AVAC, Año de vida ajustado por calidad, RCUI, Ratio Coste-Utilidad Incremental. Costes expresados en € aplicando una tasa de cambio 1\$=0.88546976€ (xcurrency.com 03/12/21).</p>		

Resultados Análisis de sensibilidad:
En los análisis de sensibilidad univariante, se identificó a las utilidades como el parámetro más influyente, seguido por el precio de los medicamentos, las probabilidades de transición, los costes directos sanitarios de los no respondedores y las tasas de discontinuación.
El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que todos los medicamentos incluidos tenían un 0% de probabilidad de ser coste-efectivo frente a dupilumab con un umbral de 200.000 \$ o menos. Los resultados del análisis probabilístico cuando se compara frente al estándar de tratamiento, se presentan a continuación según varios umbrales:

Umbral coste-efectividad	Abrocitinib	Baricitinib	Tralokinuab	Upadacitinib	Dupilumab
50.000 \$	0%	45%	12%	0%	0%
100.000 \$	3%	74%	43%	0%	38%
150.000 \$	49%	85%	65%	3%	76%
200.000 \$	82%	90%	75%	25%	92%

Tabla 4. Características de los medicamentos

	Adtralza (tralokinumab)	Dupixent (dupilumab)	Ciclosporina A	Corticoides sistémicos
Presentación	Adtralza 150mg solución inyectable en jeringa precargada (150mg 4 jeringas)	Dupixent 300 mg solución inyectable (2 jeringas)	CR C634: ciclosporina oral Sandimmun neoral 25 mg (30 cápsulas)sandimmun neoral 50 mg (30 capsulas)sandimmun neoral 100 mg (30 capsulas)	CR C905 : Prednisona oral Pensa 5 mg (30 comprimidos) Prednisona oral Pensa 10 mg (30 comprimidos)Prednisona oral Pensa30 mg (30 comprimidos)
Precio industrial notificado	969,23 €*	1.211,54**	OPR: 8,4 €, 16,8 € y 33, 6 € respectivamente	OPR: 1,25 €, 1,6 € y 2,41 € respectivamente
Posología	600 mg al inicio y después 300 mg cada dos semanas.	600 mg al inicio y después 300 mg cada dos semanas	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad) = 350 mg/día para paciente de 70Kg	Dosis depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente (máx. 0,5 mg/kg) =35mg/día para paciente de 70Kg.
CT Día	Primer año: 35,84 € Años sucesivos: 34,52 €	Primer año: 44,81€ Años sucesivos: 43,15 €	3 cap 100mg *1,12€/cáp = 3,36€ + 1 cáps. 50 mg = 0,56 TOTAL = 3,92 €	1 cáp 30mg *0,08€/cáp = 0,08€ + 1 cáp 5mg = 0,042€ TOTAL= 0,12 €
CT Paciente/ primer año	969,23€ + 484,62*25 TOTAL= 13.084,63€	1211,54€ + 605,77*25 TOTAL= 16.355,79€	1.430,80 €	43,80 €
CT Paciente/años sucesivos	484,62*26 TOTAL=12.600,02	605,77*26 TOTAL=15.750,02€	1.430,80 €	43,80 €

NA, no aplica; CT, coste total; OPR, Orden de precios de referencia

* Se asume para el caso base un -20% del precio de Dupixent

**Disponble en: https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_1943_web.pdf

Se asume para el cálculo de costes un paciente de 70kg, 1 año =365 días, 1 año= 52 semanas

Tabla 5. Resultados de las comparaciones indirectas entre Dupilumab y Tralokinumab

	RD	LI IC 95%	LS IC 95%	NNT	LI IC 95%	LS IC 95%
Resultados a 16 semanas						
IGA 0-1	0,18	0,11	0,25	6	4	9
EASI 75	0,17	0,1	0,24	6	4	10
Resultados a 52 semanas						
IGA 0-1	0,18	0,01	0,36	6	3	100
EASI 75	0,1	-0,08	0,28	10	-13	4

RD, diferencia de riesgo; LI, límite inferior; LS, límite superior; IC 95%, Intervalo de confianza al 95%; NNT, Número necesario a tratar

Tabla 6. Distribución de los medicamentos en el mercado

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
TE	65,0%	55,0%	45,0%
Dupilumab	35,00%	45,00%	55,00%
Escenario potencial			
TE	65,0%	55,0%	45,0%
Dupilumab	30,0%	33,0%	35,0%
Tralokinumab	5,0%	12,0%	20,0%

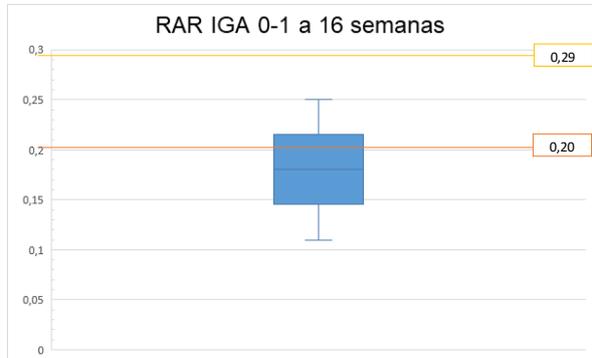
TE, tratamiento estándar

Tabla 7. Resultados del caso base del impacto presupuestario

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
TE	441.436,95 €	373.747,69 €	305.977,04 €
Dupilumab	51.585.012,67 €	64.798.564,30 €	79.245.764,20 €
Total	52.026.449,62 €	65.172.311,98 €	79.551.741,24 €
Escenario potencial			
TE	441.436,95 €	373.747,69 €	305.977,04 €
Dupilumab	44.215.725,14 €	47.518.947,15 €	50.429.122,67 €
Tralokinumab	4.685.342,58 €	11.080.144,03 €	18.477.986,86 €
Total	49.342.504,68 €	58.972.838,87 €	69.213.086,57 €
Impacto presupuestario	-2.683.944,94 €	-6.199.473,12 €	-10.338.654,67 €

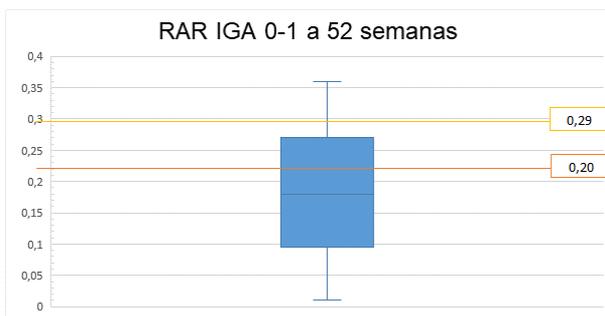
TE, tratamiento estándar

Figura 1. RAR para la variable proporción de participantes que alcanzan IGA 0-1 a las 16 semanas.



RAR: reducción absoluta de riesgos

Figura 2. RAR para la variable proporción de participantes que alcanzan IGA 0-1 a las 52 semanas.



RAR: reducción absoluta de riesgos