INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-310/V1/15102024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lebrikizumab (Ebglyss®) en Dermatitis Atópica

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2024

Índice

Introducción 1
Lebrikizumab (Ebglyss®) (31,32) 3
Farmacología (31,32) 3
Eficacia 3
Diseño 4
Población 5
Variables de evaluación 5
Resultados 6
Discusión 11
Comparaciones disponibles 17
Conclusión 19
Grupo de expertos 21
Anexos 22
Referencias 29

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria no contagiosa de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, 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) (2,3,5). Otras escalas empleadas son: la IGA (Investigator's Global Assessment Scale, 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 PP-NRS (Pruritus 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 el 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 (5).

La DA es una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia estimada de hasta el 20% en niños (2,6) 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).

Existe un solapamiento entre la DA y comorbilidades atópicas, como asma, rinitis o alergia alimentaria. En pacientes con DA, la prevalencia global de rinitis, asma o ambas es del 40,5%, 25,7% y 14,2%, respectivamente. En adultos con DA, el 28,6% y el 24,1% presentan sensibilidad y alergia alimentaria, observándose proporciones aún mayores en niños con DA (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 y sequedad, 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.

- La ciclosporina es actualmente el tratamiento de elección de la DA moderada-grave (18,19), pero dado el riesgo de nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento (20), no se recomienda su uso a largo plazo (4).
- 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 de cohortes retrospectivo mostró que el mantenimiento medio del tratamiento a los 20 meses del inicio era 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 es el biológico dupilumab (inhibidor IL-4/IL-13) (autorizado para adultos, adolescentes y niños desde los 6 meses) (4,5,23, 41), restringido a pacientes a partir de 12 años con DA grave candidatos a tratamiento sistémico, con respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a la ciclosporina; y niños de 6 meses a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico (23–25).

En los últimos años se han autorizado otros medicamentos: los inhibidores de JAK quinasas como baricitinib en adultos y pacientes pediátricos a partir de 2 años (26); upadacitinib en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad (27); abrocitinib para adultos (28) y para adolescentes a partir de 12 años de edad (45), y tralokinumab (inhibidor IL-13) para adultos (29) y para adolescentes a partir de 12 años de edad (30). Lebrikizumab ha sido autorizado para su uso en adultos y adolescentes a partir de 12 años y es el objeto de este informe (31).

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).

Lebrikizumab (Ebglyss®) (31,32)

Lebrikizumab está autorizado en la UE para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 40 kg que sean candidatos a una terapia sistémica.

Se presenta en solución inyectable de 250 mg en jeringa precargada y en pluma precargada. La dosis recomendada es de 500 mg (dos inyecciones de 250 mg) en las semanas 0 y 2, seguido de 250 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas hasta la semana 16. Una vez alcanzada la respuesta clínica, la dosis de mantenimiento recomendada es de 250 mg cada cuatro semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan presentado respuesta clínica al cabo de 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar más con el tratamiento continuado cada dos semanas hasta la semana 24.

Farmacología (31,32)

Lebrikizumab es una inmunoglobulina monoclonal (IgG4) que se une con alta afinidad a la interleuquina (IL)-13 e inhibe selectivamente su señalización a través del receptor heterodímero IL-4 alfa (IL-4Rα) / IL-13 alfa 1 (IL-13Rα1), de modo que inhibe los efectos resultantes de la IL-13. Se espera que la inhibición de la señalización de la IL-13 sea beneficiosa en enfermedades en las que la IL-13 es un factor contribuyente clave en la patogenia de la enfermedad. Lebrikizumab no impide la unión de la IL-13 al receptor alfa 2 de la IL-13 (IL-13Rα2 o receptor decoy), lo cual permite la internalización de la IL-13 en la célula.

Se espera que lebrikizumab, al ser una proteína, sea degradado en péptidos de pequeño tamaño y aminoácidos individuales a través de las vías catabólicas, al igual que las IgG endógenas.

Eficacia

Los datos de eficacia de lebrikizumab proceden de 3 estudios pivotales fase 3: dos de ellos en monoterapia (aunque se permitió el uso intermitente de corticoides tópicos sin imputar a estos pacientes como no respondedores), con idéntico diseño (KGAB (ADvocate-1) y KGAC (ADvocate-2)) (34,35), y por otro lado KGAD (ADhere) (36), en el cual los pacientes del estudio también recibieron de forma concomitante inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) o corticosteroides tópicos (CET) de potencia baja a media en las lesiones activas.

Todos los pacientes que completaron los estudios originales fueron elegibles para participar en el estudio fase 3 de extensión de seguridad a largo plazo KGAA (ADjoin) (en marcha) (37).

Además, se ha llevado a cabo un estudio fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de lebrikizumab en adolescentes con DA moderada-grave (KGAE (ADore)) (38).

Diseño

Los estudios ADvocate-1 (N= 424) y ADvocate-2 (N=427) (de diseño idéntico) fueron ensayos fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que evaluaron la eficacia y la seguridad de lebrikizumab en monoterapia en adultos y adolescentes. Los pacientes recibieron una dosis inicial de carga de 500 mg de lebrikizumab (dos inyecciones de 250 mg) en las semanas 0 y 2, seguido de 250 mg cada dos semanas (C2S) hasta la semana 16, o el placebo correspondiente. En ambos estudios se permitió el uso intermitente de tratamientos tópicos de rescate y de hidratantes tópicos no medicinales. Se compusieron de 2 fases:

1) Fase de inducción de la respuesta, en la que los pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir lebrikizumab 250 mg C2S (n=283 en ADvocate-1 y n=281 en ADvocate-2) o placebo (n=141 y n=146, respectivamente), durante 16 semanas (periodo de tratamiento de inducción).

2) Fase de retirada o mantenimiento, en la que, tras la visita de la semana 16, los pacientes respondedores a lebrikizumab en la fase inicial (que lograron una puntuación IGA de 0 o 1, o al menos una reducción del 75% en el EASI [EASI 75]) de ambos estudios (n= 157 y n=134, respectivamente) y que no habían recibido tratamiento de rescate tópico ni sistémico, se realeatorizaron con enmascaramiento 2:2:1 a recibir durante 36 semanas adicionales (periodo de tratamiento de mantenimiento): lebrikizumab 250 mg C2S (n=113), lebrikizumab 250 mg C4S (n=118) o placebo (n=60), para un total acumulado de 52 semanas de tratamiento.

Los pacientes que no alcanzaron un IGA de 0 o 1 ni un EASI de 75 en la semana 16 o que recibieron terapia de rescate tópica o sistémica entre el inicio y la semana 16 fueron asignados a un brazo de escape y recibieron lebrikizumab 250 mg C2S hasta la semana 52. Los pacientes que habían recibido placebo durante el período de inducción y no habían respondido en la semana 16 iniciaron lebrikizumab 250 mg C2S después de las dosis de carga.

Después de la realeatorización en la semana 16, los pacientes que no mantuvieron una respuesta EASI 50 en las semanas 24, 32, 40 o 48 fueron asignados a un brazo de escape y recibieron 250 mg de lebrikizumab de forma abierta C2S hasta la semana 52. Los pacientes que no lograron una respuesta EASI 50 en el brazo de escape después de 8 semanas de tratamiento fueron excluidos del estudio.

El estudio ADhere (N=211) fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y la seguridad de lebrikizumab en combinación con tratamientos tópicos en adultos y adolescentes. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir lebrikizumab 250 mg C2S (con dosis inicial de carga de 500 mg en las semanas 0 y 2) más CET (n=145) o placebo más CET (n=66) durante un total de 16 semanas. Los pacientes del estudio recibieron de forma concomitante ITC o CET de potencia baja a media en las lesiones activas. Se permitió el uso de hidratantes tópicos no medicinales. Se permitieron tratamientos de rescate complementarios cuando un paciente experimentaba empeoramiento clínico con síntomas intolerables, a criterio del investigador, incluidos CET de alta potencia o tratamientos sistémicos como corticosteroides orales, fototerapia y ciclosporina. El fármaco del estudio se interrumpió en los pacientes que necesitaron tratamiento de rescate sistémico.

En los 3 estudios se estratificó por región geográfica (EE. UU. versus UE versus resto del mundo), por severidad de la enfermedad (IGA 3 vs. IGA 4) y por edad (<18 vs. ≥ 18 años).

El estudio ADjoin, que está en marcha, evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de lebrikizumab (en combinación con corticoterapia o en monoterapia, 250mg C2S o C4S) en los pacientes que habían completado diferentes ensayos con lebrikizumab como ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere.

Población

En los estudios ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere se incluyeron pacientes de 12 años o más y ≥40 kg, con DA moderada-grave (IGA ≥3, EASI ≥16 y afectación de la superficie corporal (BSA) ≥10%), presente durante al menos 1 año, que eran candidatos a terapia sistémica y con respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos tópicos. Fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedades crónicas no controladas que precisaran pautas cortas de corticoides orales; hepatitis aguda o crónica activa o cirrosis; neoplasias; infecciones crónicas o recientes; historia de inmunosupresión, y aquellos que hubiesen recibido una vacuna viva (atenuada) en las 12 semanas previas a la visita inicial o que tuviesen planificada su administración durante el estudio; así como aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamiento previamente con lebrikizumab, dupilumab o tralokinumab.

Características basales

En los estudios ADvocate-1 y ADvocate-2 la media de edad fue de 35,5 y de 36,2 años respectivamente, el 49,4% y el 50,5% fueron mujeres, el 59,3% y el 68,2% de raza blanca, el 16,5% y el 28,6% asiáticos, el 8,2% y el 11,6% de raza negra. El 11,0% y el 13,0% fueron adolescentes (de 12 a 17 años). El 59,7% y el 63,2% de los pacientes tenía una puntuación de la IGA al inicio de los estudios de 3 (DA moderada), mientras que el 36,8% y el 40,3% de los pacientes tenía una IGA al inicio de 4 (DA grave), respectivamente. El EASI medio al inicio de ambos estudios fue de 29,6 y de 29,7, la NRS media del prurito al inicio de los estudios era de 7,1 y 7,3 y el DLQI medio al inicio de los estudios era de 15,4 y 15,5 respectivamente. Por último, el 46,4% de los pacientes incluidos en el ADvocate-1 y el 49,3% de los pacientes incluidos en el ADvocate-2 ya había recibido tratamiento sistémico previo para la DA (excepto dupilumab o tralokinumab, ya que el haber recibido tratamiento previo con dichos fármacos era criterio de exclusión de los dos estudios).

En relación a los pacientes adolescentes en ADvocate-1 y ADvocate-2, la media de edad era de 14,6 años, el peso medio, de 68,2 kg y el 56,9% eran mujeres. El 63,7% presentaba una puntuación IGA inicial de 3 (DA moderada), el 36,3%, una puntuación IGA inicial de 4 (DA grave) y el 47,1% había recibido tratamiento sistémico previo.

En el estudio ADhere la edad media era de 37,2, el 48,8% eran mujeres, el 61,6% eran de raza blanca, el 14,7% eran asiáticos, el 13,3% eran de raza negra, y el 21,8% eran adolescentes. En este estudio, el 69,2% de los pacientes tenía una IGA al inicio de 3 (DA moderada) y el 30,8% una IGA al inicio de 4 (DA grave). El EASI medio al inicio del estudio era de 27,3, la NRS media del prurito al inicio del estudio era de 7,1 y el DLQI medio al inicio del estudio era de 14,4. El 47,4% de los pacientes había recibido tratamiento sistémico previo (incluyendo dupilumab en un 13,7% de los pacientes, tras un periodo de lavado adecuado y habiéndolo recibido antes de las 8 semanas previas).

La media de edad de los pacientes adolescentes que participaron en ADhere era de 14,6 años, el peso medio, de 62,2 kg y el 50,0% eran mujeres. El 76,1% presentaba una puntuación IGA inicial de 3 (DA moderada), el 23,9%, una puntuación IGA inicial de 4 (DA grave) y el 23,9% había recibido tratamiento sistémico previo.

Variables de evaluación

Las variables coprimarias en los estudios ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere fueron el porcentaje de pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1 (“aclaramiento completo” o “aclaramiento casi completo” de las lesiones, respectivamente), con una reducción ≥2 puntos con respecto al inicio, y el porcentaje de pacientes que lograron un EASI 75 con respecto al inicio hasta la semana 16.

Las variables secundarias clave (ajustadas por multiplicidad) para el periodo de inducción en los estudios ADvocate-1 y ADvocate-2, así como en el estudio ADhere, incluyeron el porcentaje de pacientes que lograban una reducción de ≥4

puntos con respecto al inicio en las semanas 2, 4 (ADvocate-1 y ADvocate-2) y 16 (ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere); el porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos una reducción del 90% en el EASI (EASI-90) en las semanas 4 (ADvocate-1 y ADvocate-2) y 16 (ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere); el cambio porcentual en la puntuación EASI y en la puntuación de Prurito NRS con respecto al inicio en la semana 16, y el porcentaje de pacientes con al menos una mejora respecto al inicio de 4 puntos en el DLQI y la interferencia del prurito en el sueño (escala de alteración del sueño) en la semana 16.

Las variables secundarias clave (ajustadas por multiplicidad) para el periodo de mantenimiento en los estudios ADvocate-1 y ADvocate-2 incluyeron el porcentaje de pacientes de los reasignados al azar que alcanzaron un EASI-75 en la semana 16 y que continuaban con un EASI-75 en la semana 52; el porcentaje de pacientes de los reasignados al azar que alcanzaron una IGA 0 o 1 y una mejora de ≥2 puntos con respecto al inicio en la semana 16 que continuaban exhibiendo una IGA 0 o 1 y una mejora de ≥2 puntos con respecto al inicio en la semana 52; el porcentaje de pacientes respondedores en la semana 16 (que alcanzaron el EASI 75 o IGA0/1), con un NRS de prurito de ≥4 puntos al inicio realeatorizados que lograron una reducción de ≥4 puntos con respecto al inicio en la semana 16 y que continuaban mostrando una reducción de ≥4 puntos con respecto al inicio en la semana 52, y el cambio porcentual en la puntuación EASI con respecto al inicio en la semana 52 en el subconjunto de pacientes que fueron reasignados al azar en la semana 16.

Entre las variables secundarias en el estudio ADhere, además de las comentadas anteriormente, se incluyó el porcentaje de pacientes con una puntuación de Prurito NRS de ≥4 puntos al inicio que alcanzaban tanto EASI-75 como una reducción de ≥4 puntos en la puntuación NRS con respecto al inicio en la semana 16.

Otra variable secundaria (no ajustada por multiplicidad) en los 3 estudios fue el cambio con respecto al inicio en la Medición del Eccema Orientada al Paciente (POEM) en la semana 16.

Resultados

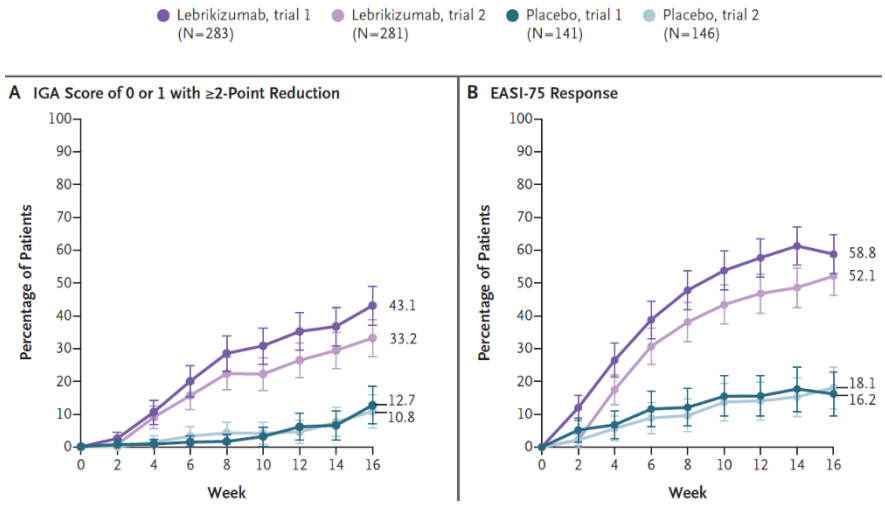
En el periodo de inducción (semanas 0-16) de los estudios de monoterapia ADvocate-1 y ADvocate-2, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados al grupo de lebrikizumab 250 mg C2S logró una puntuación IGA de 0 o 1, con una mejora ≥ 2 puntos con respecto al inicio, EASI 75, EASI 90 y una mejora ≥ 4 puntos en la NRS de prurito y DLQI en comparación con los del grupo de placebo, en la semana 16 (Tabla 1). Concretamente, el 43,1% y el 33,2% de los pacientes tratados con lebrikizumab en ADvocate-1 y ADvocate-2, respectivamente, y el 12,7% y el 10,8% de los pacientes tratados con placebo en ADvocate-1 y ADvocate-2, respectivamente, alcanzaron IGA 0,1, y el 58,8% y el 52,1% de los pacientes tratados con lebrikizumab y el 16,2% y el 18,1% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron un EASI 75, respectivamente. La diferencia de tratamiento en la semana 16 entre lebrikizumab y placebo en relación a IGA fue del 29,7% y 21,9 % en ADvocate-1 y ADvocate-2, respectivamente, mientras que para el EASI 75 fue del 42,0% y 33,3%, respectivamente. En ambos estudios, lebrikizumab, en comparación con el placebo, redujo la peor intensidad del picor diaria determinada por el cambio porcentual con respecto al inicio de la NRS de prurito, ya en la semana 1 del tratamiento. La mejora en la NRS de prurito se produjo junto con mejoras en la inflamación cutánea relacionada con la dermatitis atópica y la calidad de vida. Hubo menos pacientes del grupo lebrikizumab que necesitaron tratamiento de rescate (CET, corticosteroides sistémicos, inmunodepresores) en comparación con los pacientes del grupo placebo (14,7 % frente al 36,6 %, en ambos estudios) (31).

Tabla 1. Resultados de la eficacia de lebrikizumab en monoterapia en la semana 16 en ADvocate-1 y ADvocate-2 (32)

	ADvocate-1		ADvocate-2	
	Semana 16			
	Placebo N = 141	LEB 250 mg C2S N = 283	Placebo N = 146	LEB 250 mg C2S N = 281
IGA 0-1, %[a]	12,7	43,1*** / 29,7 (21'6, 37'8)#	10,8	33,2*** / 21'9 (14'2, 29'6)#
EASI 75, %[b]	16,2	58,8*** / 42'0 (33'3, 50'6)#	18,1	52,1*** / 33'3 (24'4, 42'2)#
EASI 90, %[b]	9,0	38,3*** / 28'8 (21'3, 36'3)#	9,5	30,7*** / 20'7 (13'3, 28'1)#
NRS de prurito (mejora ≥ 4 puntos), %[c]	13,0	45,9*** / 32'9 (24'6, 41'3)#	11,5	39,8*** / 28'3 (20'0, 36'5)#
DLQI (Adultos) (mejora ≥ 4 puntos), %[d]	33,8	75,6*** / 41'8 (31'2, 52'3)#	33,6	66,3*** / 33'0 (22'2, 43'8)#

*Abreviaturas: EASI = Índice de extensión y gravedad del eccema; IGA = Evaluación global del investigador; LEB = lebrikizumab; NRS = escala de valoración numérica; N = número de pacientes; C2S = cada 2 semanas. a. Pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1 ("aclaramiento completo" o "aclaramiento casi completo" de las lesiones, respectivamente), con una reducción ≥2 puntos con respecto al inicio en una escala IGA de 0 a 4. b. Pacientes con una reducción del 75 % o 90 % en el EASI desde el inicio hasta la semana 16, respectivamente. c. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial en la NRS de prurito ≥ 4 puntos. d. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial en el DLQI ≥ 4 puntos. *** p < 0,001 frente a placebo. # Diferencia frente a placebo (IC95%).*

Figura 1. Curso temporal de los resultados de la respuesta IGA y la respuesta EASI-75 en ADvocate-1 (población ITT) y ADvocate-2 (población mITT) en el periodo de inducción hasta la semana 16 (35)



Trial 1: ADvocate-1; Trial 2: ADvocate-2

En relación a los pacientes que recibieron lebrikizumab durante el periodo de inducción y que continuaron con lebrikizumab 250 mg C2S sin enmascaramiento hasta la semana 52 en el grupo de escape, el 58% alcanzó un EASI 75 y el 28%, una puntuación IGA de 0 o 1 con una mejora ≥ 2 puntos con respecto al inicio en la semana 52, en ADvocate-1 y ADvocate-2 (agrupados) (32).

Tabla 2. Resultados de la eficacia de lebrikizumab en monoterapia en la semana 52 en los pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 16 en ADvocate-1 y ADvocate-2 (análisis agrupado) (32)

	ADvocate-1 y ADvocate-2 (agrupados)		
	Semana 52		
	Placebo[d] (retirada de LEB) N = 60	LEB 250 mg C2S N = 113	LEB 250 mg C4S N = 118
IGA 0-1, %[a]	47,9	71,2*	76,9**
EASI 75, %[b]	66,4	78,4	81,7*
EASI 90, %[b]	41,9	64,0*	66,4**
NRS de prurito (mejora ≥ 4 puntos), %[c]	66,3	84,6	84,7

*a. Pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1, con una mejora ≥ 2 puntos con respecto al inicio en la semana 16, que continuaron presentando una puntuación IGA de 0 o 1 y una mejora ≥ 2 puntos con respecto al inicio en la semana 52. b. Pacientes que lograron un EASI 75 en la semana 16 y seguían teniéndolo en la semana 52, o pacientes que lograron un EASI 75 en la semana 16 y presentaban un EASI 90 en la semana 52, respectivamente. c. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial en la NRS de prurito ≥ 4 puntos. d. Pacientes con respuesta a lebrikizumab 250 mg C2S en la semana 16 (IGA de 0 o 1 o EASI 75) que fueron realeatorizados al grupo de placebo. *p < 0,05; **p < 0,01 frente a placebo.*

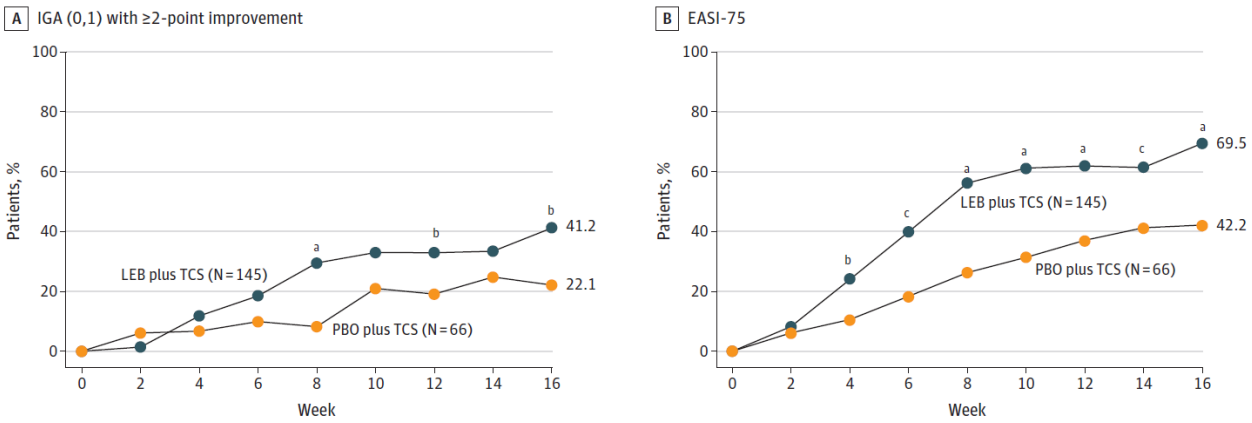
En el estudio con CET concomitante ADhere, desde el inicio hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados y tratados en el grupo de lebrikizumab 250 mg C2S + CET logró una puntuación IGA 0 o 1 (el 41,2% de los pacientes tratados con lebrikizumab + CET y el 22,1% de los pacientes tratados con placebo + CET alcanzaron IGA 0,1), EASI 75 (el 69,5% de los pacientes tratados con lebrikizumab + CET y el 42,2% de los pacientes tratados con placebo + CET alcanzó EASI 75), EASI 90 y mejoras ≥ 4 puntos en la NRS de prurito y DLQI en comparación con placebo + CET (Tabla 3). Por otro lado, los pacientes que recibieron lebrikizumab 250 mg C2S + CET desde la semana 0 hasta la 16 utilizaron CET de alta potencia como medicación de rescate con menor frecuencia que los pacientes que recibieron placebo + CET (1,4% y 4,5%, respectivamente). La diferencia de tratamiento entre lebrikizumab y placebo fue del 18,3% para IGA y del 26,4% para EASI 75 en la semana 16 (31).

Tabla 3. Resultados de la eficacia del tratamiento combinado con lebrikizumab y CET en el estudio ADhere en la semana 16 en la DA (32)

	ADhere	
	Semana 16	
	Placebo + CET N = 66	LEB 250 mg C2S + CETN = 145
IGA 0 o 1, %[a]	22,1	41,2* / 18'3 (5'1, 31'5)#
EASI 75, %[b]	42,2	69,5*** / 26'4 (12'1, 40'8)#
EASI 90, %[b]	21,7	41,2** / 18'9 (6'1, 31'7)#
NRS de prurito (mejora ≥4 puntos), %[c]	31,9	50,6* / 19'2 (4'3, 34'1)#
DLQI (Adultos) (mejora ≥ 4 puntos), %[d]	58,7	77,4* / 17'2 (0'1, 34'3)#

*a. Pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1 ("aclaramiento completo" o "aclaramiento casi completo" de las lesiones, respectivamente), con una reducción ≥2 puntos con respecto al inicio en una escala IGA de 0 a 4. b. Pacientes con una reducción del 75 % o 90 % en el EASI desde el inicio hasta la semana 16, respectivamente. c. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial en la NRS de prurito ≥ 4 puntos. d. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial en el DLQI ≥ 4 puntos. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p<0,001 frente a placebo. # Diferencia frente a placebo (IC95%).*

Figura 2. Respuesta en el tiempo para los resultados clínicos (variables coprimarias) en el estudio ADhere en el periodo de inducción hasta la semana 16 (36)



a. p < 0,001. b. p < 0,05. c. p < 0,01.

Tanto en ADvocate-1 y ADvocate-2 como en ADhere, lebrikizumab 250 mg C2S mejoró significativamente los resultados notificados por el paciente sobre la intensidad de la enfermedad (POEM) y la interferencia del picor en el sueño (escala de alteración del sueño) en la semana 16, en comparación con el placebo (31,32).

Los resultados de la eficacia de los 3 estudios en la semana 16 en los pacientes adolescentes se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la eficacia con lebrikizumab en monoterapia en ADvocate-1 y ADvocate- 2 y con el tratamiento combinado de lebrikizumab y CET en ADhere, en la semana 16, en pacientes adolescentes (32)

	ADvocate-1		ADvocate-2		ADhere	
	Semana 16					
	Placebo N = 18	LEB 250 mg C2S N = 37	Placebo N = 17	LEB 250 mg C2S N = 30	Placebo + CET N = 14	LEB 250 mg C2S + CETN = 32
IGA 0 o 1, %[a]	22,2	48,6	5,9	44,1**	28,6	57,3
EASI 75, %[a]	22,2	62,2**	12,0	61,7**	57,1	88,0*
EASI 90, %[a]	16,7	45,9*	6,1	34,3*	28,6	55,1
NRS de prurito (mejora ≥ 4 puntos), %[b]	22,8	54,3*	0,3	42,1	13,8	45,8

*a. Pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1 ("aclaramiento completo" o "aclaramiento casi completo" de las lesiones, respectivamente), con una reducción ≥2 puntos con respecto al inicio en una escala IGA de 0-4 en la semana 16, o una reducción del 75 % o del 90 % en el EASI desde el inicio hasta la semana 16, respectivamente. b. El porcentaje se calcula en relación con el número de pacientes con un valor inicial en la NRS de prurito ≥ 4 puntos. *p < 0,05; **p < 0,01 frente a placebo.*

El análisis de los resultados por subgrupos estudiados es en general consistente con los resultados globales del estudio (Figuras 1 y 2 del anexo), aunque en los datos agrupados de los estudios ADvocate-1 y ADvocate-2, la proporción de pacientes que alcanzaron IGA 0,1, EASI 75 y EASI 90 fue algo menor en pacientes en el grupo de peso ≥100 kg en comparación con el grupo de peso ≤60 kg (31).

Los pacientes con respuesta en la semana 16 del estudio ADhere que se incorporaron al estudio ADjoin y recibieron tratamiento con lebrikizumab 250 mg C4S mantuvieron sus respuestas hasta las 56 semanas (86,8% en cuanto a la puntuación IGA de 0 o 1 y 81,2% en cuanto al EASI 75) (32).

En el estudio ADore, los pacientes adolescentes lograron una respuesta IGA 0,1 en el 46,3% de los pacientes en la semana 16 y un 62,6% en la semana 52, así como una respuesta EASI 75 en el 73,2% de los pacientes en la semana 16 y un 81,9% en la semana 52 (31).

Seguridad

Los datos de seguridad de lebrikizumab a corto plazo (16 semanas) en pacientes con DA de moderada a grave proceden fundamentalmente de 4 estudios controlados con placebo: KGAF (fase 2b) y ADvocate-1, ADvocate-2, ADhere (fase 3), en los cuales un total de 783 pacientes recibieron lebrikizumab. Los datos de seguridad a largo plazo de hasta 52/56 semanas proceden de los estudios ADvocate-1, ADvocate-2, ADjoin y ADore (todos fase 3) (31).

Del total de 1720 pacientes que recibieron lebrikizumab a cualquier dosis (1637,02 pacientes-año), 372 (21,6%) eran adolescentes, y 891 pacientes (de los que 270 eran adolescentes), estuvieron expuestos a lebrikizumab durante al menos un año (32).

Durante la fase de inducción (semanas 0 a 16 controladas con placebo), las frecuencias de eventos adversos graves (SAEs, por sus siglas en inglés) fueron similares en los grupos de lebrikizumab y placebo. La mayoría de los eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento (TEAE) fueron de gravedad leve o moderada (31). Se describen a continuación algunas reacciones adversas de interés más frecuentes.

Conjuntivitis y reacciones relacionadas

Durante el periodo de inducción (semanas 0-16), se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con lebrikizumab los casos de conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, blefaritis y queratitis (6,9%, 1,8%, 0,8% y 0,6%, respectivamente) con respecto a los pacientes tratados con placebo (1,8%, 0,7%, 0,2% y 0,3%, respectivamente). Durante el periodo de tratamiento de mantenimiento (semanas 16-52), la incidencia de conjuntivitis y conjuntivitis alérgica con lebrikizumab fue 5,0% y 5,9%, respectivamente. Se discontinuó el tratamiento con lebrikizumab debido a conjuntivitis y conjuntivitis alérgica en el 0,7% y el 0,3% de los casos, respectivamente. Se dieron casos severos de conjuntivitis y conjuntivitis alérgica en el 0,1% y el 0,2% de los casos, respectivamente. El 72% de los pacientes se recuperó, el 57% de los cuales lo hizo en un plazo de 90 días (31,32).

Eosinofilia

El 20,3% de los pacientes tratados con lebrikizumab presentaron un incremento del recuento de eosinófilos con respecto al inicio (en general, leve o moderado y transitorio), en comparación con el 11,7% de los tratados con placebo. Durante el periodo de tratamiento inicial, se notificaron reacciones adversas de eosinofilia en el 0,6% de los pacientes tratados con lebrikizumab y en un 0,8% de los pacientes tratados con placebo. Se observó eosinofilia (≥5.000 células/µl) en el 0,4% de los pacientes tratados con lebrikizumab y en ninguno de los tratados con placebo. La eosinofilia no condujo a la interrupción del tratamiento y no se notificaron trastornos eosinofílicos (31,32).

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el período de inducción, las reacciones en el lugar de la inyección (incluidos dolor y eritema) se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron lebrikizumab (n=20, 2,6%) que en los que recibieron placebo (n=6, 1,5%). La mayoría (95%) fueron de intensidad leve o moderada y pocos pacientes (<0,5%) interrumpieron el tratamiento con lebrikizumab. Durante el periodo de tratamiento de un año, un total de 53 participantes informaron de una reacción en la zona de la inyección (semana 0 a 16 (n=38) y semana de 16 a 32 (n=15)). En estos 53 participantes, ninguna de las reacciones reportadas fue grave (31,32).

Infecciones, incluidas infecciones por herpes, infecciones parasitarias relevantes e infecciones oportunistas

La incidencia de infecciones e infestaciones fue mayor en los participantes tratados con lebrikizumab que en los tratados con placebo, tanto en el periodo de inducción (21,2% versus 18,9%) como en el de mantenimiento (30,5% versus 21,0%). En el periodo de inducción, los eventos notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (4,4% en el grupo de lebrikizumab y 3,2% en el grupo de placebo) y herpes zóster (0,6% en el grupo de lebrikizumab y 0 eventos en el grupo placebo) (31). Todos los casos de herpes zóster notificados fueron de intensidad leve o moderada y ninguno provocó la interrupción permanente del tratamiento (32).

En el periodo de inducción, todas las infecciones por herpes combinadas estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento (2,9% en el grupo de lebrikizumab y 3,7% en el grupo de placebo). Por otro lado, las infecciones de la piel se presentaron con menor frecuencia en los pacientes tratados con lebrikizumab (2,2%) en comparación con placebo (5,9%) (31).

La incidencia de infecciones graves fue baja y todas se recuperaron sin dar lugar a la interrupción del tratamiento (31).

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los diferentes regímenes de dosificación de LEB 250 mg C2S y LEB 250 mg C4S (31).

Seguridad a largo plazo

El perfil de seguridad del lebrikizumab en monoterapia hasta la semana 52 (ADvocate-1, ADvocate-2 y ADore) o en combinación con CET hasta la semana 56 (ADjoin) coincide con el perfil de seguridad observado hasta la semana 16 (32).

Población pediátrica (adolescentes de 12 a 17 años de edad)

Se incluyeron adolescentes en los estudios ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere. Además, un estudio abierto de un solo brazo, ADore, proporcionó datos de seguridad únicamente en adolescentes (31).

Durante el período de inducción, los TEAE se notificaron con menor frecuencia en el grupo de lebrikizumab (35,6%) en comparación con el grupo de placebo (55,3%) y todos fueron de intensidad leve o moderada. El perfil de seguridad de lebrikizumab en estos pacientes fue similar al observado en adultos, presentándose los eventos adversos más comunes con una frecuencia similar o numéricamente mayor en la población adulta en comparación con los adolescentes, a excepción de los TEAE ojo seco (2,9% en adolescentes tratados con lebrikizumab frente a 1,2% en adultos tratados con lebrikizumab), prurito (2,2% versus 1,0%) y rinitis alérgica (2,2% versus 0,9%) (31,32).

Discusión

En función de sus características, la dermatitis atópica (DA) puede ser tratada mediante fármacos tópicos, fototerapia, o fármacos sistémicos, reservando estos últimos para aquellos casos refractarios al tratamiento tópico asociado o no a fototerapia UVB de banda estrecha, que afecten a una superficie corporal muy extensa, o que sean de grado moderado/grave (40). Dentro del tratamiento sistémico, clásicamente han sido empleados corticoides sistémicos y otros inmunosupresores/inmunomoduladores como ciclosporina, metotrexato o azatioprina; a los que se han añadido recientemente las llamadas terapias biológicas (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab) y los fármacos inhibidores de la vía JAK-STAT (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib).

De este modo, los pacientes con enfermedad persistente, de intensidad moderada a grave a pesar de tratamiento tópico óptimo y/o fototerapia, requieren un tratamiento sistémico para lograr un control adecuado de la enfermedad. Antes de iniciar terapias sistémicas, se debe reevaluar a los pacientes para excluir enfermedades o reacciones concurrentes que puedan influir en la respuesta al tratamiento o estar exacerbando los síntomas (p. ej., infecciones

activas o latentes, dermatitis de contacto), y confirmar el diagnóstico de dermatitis atópica considerando otras posibilidades diagnósticas (16).

En cuanto a la elección del fármaco sistémico, en caso de brotes o empeoramientos marcados aislados, suelen emplearse corticoides sistémicos para su control; sin embargo, su uso como terapia crónica está desaconsejado debido a los múltiples efectos adversos a corto y largo plazo derivados de su uso. Por lo tanto, para el tratamiento crónico suelen emplearse en primera línea otros fármacos inmunosupresores/inmunomoduladores como ciclosporina. La ciclosporina es ampliamente reconocida como el tratamiento estándar sistémico para la dermatitis atópica (DA). Ha demostrado en diversos Ensayos Clínicos su superioridad frente a placebo en términos de mejoría clínica de la gravedad de la DA, oscilando dicha mejoría entre el 53% y el 95% en el tratamiento a corto plazo (de 10 días a 8 semanas) (20). Sin embargo, a día de hoy, el elevado riesgo de nefrotoxicidad irreversible derivado del tratamiento con ciclosporina a largo plazo, sumado a que la mayoría de los ensayos clínicos referidos fueron realizados con anterioridad a los actuales tratamientos biológicos comercializados, hacen que su uso a largo plazo no sea recomendado. Por lo tanto, pese a que la decisión última en cuanto a la elección del tratamiento depende en gran medida del protocolo de cada Centro Sanitario y la experiencia previa del médico prescriptor, generalmente suele emplearse ciclosporina como tratamiento sistémico de primera línea hasta que se encuentre algún dato de toxicidad o refractariedad al tratamiento, o como máximo durante 1 año de duración. En cualquiera de estos casos, la práctica habitual es el cambio a un fármaco de alto rendimiento [biológicos o inhibidores de JAK (iJAK)] disponibles en esta indicación, entre los que se incluye el fármaco objeto del presente informe: lebrikizumab.

En cuanto a la elección del fármaco biológico/iJAK, no se dispone actualmente de biomarcadores que faciliten la selección de un fármaco concreto. Como hemos comentado con anterioridad, al no disponerse prácticamente de comparaciones directas, suele optarse por uno u otro en función de la experiencia previa, pequeñas diferencias en cuanto al perfil de seguridad (evaluando las comorbilidades atópicas o generales del paciente), el protocolo de actuación habitual del Centro Sanitario y considerando además las preferencias del paciente; cambiando posteriormente por otro tratamiento en caso de fracaso terapéutico o toxicidad inaceptable. Cabe destacar, que, pese a que todos estos fármacos biológicos e iJAKs comparten la misma indicación para pacientes adolescentes (a partir de 12 años) y adultos, únicamente dupilumab y baricitinib cuentan con su indicación en pacientes pediátricos según ficha técnica: dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico (41); y baricitinib en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico (42).

A continuación, se exponen brevemente los datos fundamentales de los fármacos biológicos e iJAKs comercializados actualmente en España para la misma indicación, así como los resultados principales de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos vinculados a su autorización:

Eficacia:

- Dupilumab: Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la señalización de las interleukinas 4 y 13. Sus ensayos clínicos pivotales fueron: CHRONOS, NCT02260986: SOLO1, NCT02277743; y SOLO2 NCT02277769) CHRONOS fue un ensayo clínico doble ciego comparado con placebo que incluyó pacientes con dermatitis atópica moderada o severa refractaria a tratamiento tópico con corticoides o inhibidores de la calcineurina. Se evaluó la eficacia de dupilumab en dos dosis (300mg por semana y 300mg cada dos semanas) más tratamiento tópico, frente a placebo más tratamiento tópico. Sus covariables principales fueron: Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 16, y pacientes con IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos 2 puntos en el IGA en la semana 16; demostrando ambos brazos de tratamiento superioridad frente a placebo: Dupilumab 300mg por semana 63'9% y 39'2% respectivamente; dupilumab 300mg cada dos semanas 68'9% y 38'7% respectivamente; y placebo 23'2% y 12'4% respectivamente. Por otro lado, SOLO1 y SOLO2 fueron dos ensayos clínicos idénticos,

fase III, doble ciego comparados con placebo que incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada o severa y evaluaron la eficacia de dupilumab en dos dosis (300mg por semana y 300mg cada dos semanas) frente a placebo. Sus covariables principales fueron: Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 16, y pacientes con IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos 2 puntos en el IGA en la semana 16. Ambos estudios, en ambos regímenes de dosis y para las dos covariables mostraron superioridad frente a placebo:

- SOLO1: Con dupilumab 300mg por semana un 52'5% de los pacientes alcanzaron un EASI-75 en la semana 16 y un 37'2% un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos 2 puntos en el IGA en la semana 16; mientras que con dupilumab 300mg cada dos semanas fueron un 51'3% y un 37'9% respectivamente; y con placebo un 14'7% y un 10'3% respectivamente.
- SOLO2: Con dupilumab 300mg por semana un 48'1% de los pacientes alcanzaron un EASI-75 en la semana 16 y un 36'4% un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos 2 puntos en el IGA en la semana 16; mientras que con dupilumab 300mg cada dos semanas fueron un 44'2% y un 36'1% respectivamente; y con placebo un 11'9% y un 8'5% respectivamente.

- Tralokinumab: Posee un mecanismo de acción similar a lebrikizumab, uniéndose específicamente a la IL-13 e inhibendo su interacción con los receptores de la IL-13, bloqueando así su señalización. La decisión para su autorización se basó en los resultados obtenidos en tres ensayos clínicos de fase III que evaluaban la eficacia y seguridad de tralokinumab en monoterapia (ECZTRA 1 y 2) así como en combinación con corticoides tópicos (ECZTRA 3) frente a placebo. Se incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada o severa refractaria al tratamiento tópico. En los tres ensayos clínicos, se evaluó tralokinumab 300mg cada dos semanas frente a placebo, siendo las covariables principales el porcentaje de pacientes con IGA 0 o 1 en la semana 16 y el porcentaje de pacientes con EASI75 en la semana 16. En los tres estudios se objetivaron mejorías significativas en el grupo de tratamiento frente a placebo tanto para el IGA (15'8% VS 7'1% en ECZTRA1; 22'2% VS 10'9% en ECZTRA 2; y 38'9% VS 26'2% en ECZTRA 3), como para el EASI75 (25% VS 12'7% en ECZTRA1; 33'2% VS 11'4% en ECZTRA 2; y 56% VS 35'7% en ECZTRA 3).
- Baricitinib: Es un inhibidor reversible selectivo de JAK1 y JAK2. La extensión de su indicación a pacientes con dermatitis atópica se realizó en base a los resultados obtenidos en los tres ensayos clínicos fase III comparados con placebo: JAHL (monoterapia), JAHM (monoterapia), y JAIY (en combinación con tratamiento corticoideo tópico). Se incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada o severa refractaria al tratamiento tópico. La variable principal en los tres estudios fue el porcentaje de pacientes con IGA 0 o 1 en la semana 16, obteniéndose en los tres estudios una diferencia estadísticamente significativa favorable a baricitinib 2mg y 4mg frente a placebo, no así en la dosis de 1mg, que no demostró superioridad. En el estudio JAHL, un 17% de los pacientes tratados con baricitinib 4mg alcanzaron un IGA de 0 o 1 en la semana 16, frente a un 11% en aquellos tratados con dosis de 2 mg y un 5% en el grupo placebo. En el estudio JAHM los porcentajes fueron del 14%, 11% y 5% respectivamente; y en el estudio JAIY del 31%, 24% y 15% respectivamente.
- Upadacitinib: Se trata de un inhibidor reversible selectivo de JAK1. La extensión de su indicación a pacientes con dermatitis atópica se realizó en base a los resultados obtenidos en tres ensayos clínicos fase III comparados con placebo (M16-045/MEASURE UP 1 y M18-891/MEASURE UP 2 en monoterapia, y M16-047/AD UP en combinación con corticoides tópicos). En estos estudios se incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada o severa refractaria al tratamiento tópico, que fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir upadacitinib 30mg, upadacitinib 15mg o placebo (más corticoides tópicos en el estudio de combinación M16-047). Sus covariables principales fueron: Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 16; y pacientes con IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos 2 puntos en el IGA en la semana 16. En los tres estudios se demostró superioridad de ambos brazos de upadacitinib frente a placebo:

- M16-045: Con upadacitinib 30mg, a las 16 semanas un 79'7% de los pacientes obtuvieron un EASI75 y 62% un IGA de 0 o 1 más una reducción de al menos dos puntos; y con upadacitinib 15mg fueron el 69'6% y el 48'1% de los pacientes respectivamente; mientras que de aquellos que fueron tratados con placebo alcanzaron un EASI75 el 16'3% y un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos dos puntos el 8'4%.
- M18-891: Con upadacitinib 30mg, a las 16 semanas un 72'9% de los pacientes obtuvieron un EASI75 y 52% un IGA de 0 o 1 más una reducción de al menos dos puntos; y con upadacitinib 15mg fueron el 60'1% y el 38'8% de los pacientes respectivamente; mientras que de aquellos que fueron tratados con placebo alcanzaron un EASI75 el 13,3% y un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos dos puntos el 4'7%.
- M16-047: Con upadacitinib 30mg, a las 16 semanas un 77'1% de los pacientes obtuvieron un EASI75 y 58'6% un IGA de 0 o 1 más una reducción de al menos dos puntos; y con upadacitinib 15mg fueron el 64'6% y el 39'6% de los pacientes respectivamente; mientras que de aquellos que fueron tratados con placebo alcanzaron un EASI75 el 26,4% y un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos dos puntos el 10'9%.

- Abrocitinib: Se trata de un inhibidor reversible selectivo de JAK1. Fue aprobado para la dermatitis atópica en base a los resultados obtenidos en los dos ensayos clínicos pivotales fase III comparados con placebo (B7451012 y B7451013), los cuales incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada o severa refractaria al tratamiento tópico. Sus covariables principales fueron: Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 12; y pacientes con IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos 2 puntos en el IGA en la semana 12. En ambos estudios se compararon frente a placebo dos dosis de abrocitinib: 100mg y 200mg, obteniendo ambas dosis diferencias estadísticamente significativas de manera favorable:
  - B7451012: Con abrocitinib 200mg, a las 12 semanas un 62'7% de los pacientes obtuvieron un EASI75 y un 43'8% un IGA de 0 o 1 más una reducción de al menos dos puntos; y con abrocitinib 100mg fueron el 39'7% y el 23'7% de los pacientes respectivamente; mientras que de aquellos que fueron tratados con placebo alcanzaron un EASI75 el 11'8% y un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos dos puntos el 7'9%.
  - B7451013: Con abrocitinib 200mg, a las 12 semanas un 61% de los pacientes obtuvieron un EASI75 y un 38'1% un IGA de 0 o 1 más una reducción de al menos dos puntos; y con abrocitinib 100mg fueron el 44'5% y el 28'4% de los pacientes respectivamente; mientras que de aquellos que fueron tratados con placebo alcanzaron un EASI75 el 10'4% y un IGA de 0 o 1 con una reducción de al menos dos puntos el 9'1%.

Seguridad:

- Dupilumab: En general, dupilumab cuenta con un perfil de seguridad aceptable dados los resultados de la cohorte de seguridad principal, formada por los dos estudios de búsqueda de dosis y el ensayo clínico pivotal, en los que se administraron dosis de 300mg cada semana o cada dos semanas durante 16 semanas: El porcentaje de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor en ambos brazos de intervención frente al brazo placebo: 30'5% en el brazo de administración semanal VS 27'6% en el brazo de administración cada dos semanas VS 20'1% en el brazo placebo. Entre los eventos adversos, los más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de inyección, cefalea, eosinofilia y fenómenos oftálmicos (blefaritis, conjuntivitis y ojo seco); destacando estos últimos ya que fueron significativamente superiores en ambos grupos de tratamiento frente a placebo: 1'5% en el grupo de dupilumab cada semana VS 1'3% cada dos semanas VS 0% en el grupo placebo. Se produjo un porcentaje similar de abandonos debido a eventos adversos en todos los grupos. En cuanto a los eventos adversos graves, hubo un mayor porcentaje de los mismos en el grupo placebo (5%) frente a ambos grupos de dupilumab 300mg (2'5% cada dos semanas y 2'1% cada semana). Por último, se reportaron 6 muertes, ninguna de las cuales fue asociada con el tratamiento.

- Tralokinumab: Para su aprobación, fueron analizados los datos de todos los pacientes de cinco ensayos clínicos (incluyendo los tres pivotales) en los que se había comparado tralokinumab 150mg cada dos semanas (4281 pacientes en total) frente a placebo (2026 pacientes). Un 65'7% de los pacientes tratados con tralokinumab experimentaron eventos adversos, de los cuales un 2'1% fueron graves; frente a un 67'2% (2'8% graves) de los pacientes en los grupos placebo. En cuanto a los eventos adversos de especial interés (AESIS), cabe destacar que aquellos pacientes tratados con tralokinumab experimentaron eventos adversos oftalmológicos (7'9%), eosinofilia (23'5%) y reacciones en el sitio de inyección (7'2%) con mayor frecuencia que aquellos tratados con placebo (3'4%, 9'7% y 3% respectivamente).

- Baricitinib: En cuanto al perfil de seguridad de baricitinib, un 57'7% de los pacientes tratados con baricitinib 4mg reportaron eventos adversos, frente a un 56'9% de los tratados con 2mg y un 51'5% de los pacientes en el grupo placebo. Estas diferencias se deben sobre todo al mayor porcentaje de infecciones/reactivaciones virales reportado en el grupo de baricitinib (34% en pacientes con baricitinib 4mg y 34'3% con 2mg) frente a placebo (28'6%); así como trombocitosis: 12'8% baricitinib 4mg VS 9'3% baricitinib 2mg VS 3'5% placebo; e incremento del colesterol: 20'8% VS 21% VS 9'6% respectivamente. En cuanto a los eventos adversos graves, estos fueron reportados con una mayor frecuencia en el grupo placebo (2'9%) que en los pacientes tratados con baricitinib tanto 4mg (1'8%) como 2mg (1'6%). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de baricitinib en monoterapia o utilizado en combinación con corticoides tópicos.

- Upadacitinib: La población de seguridad estuvo formada por todos aquellos pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de upadacitinib 30mg, upadacitinib 15mg o placebo, lo que formó una población total de 2898 sujetos. El perfil de seguridad de upadacitinib resultó ser similar al ya evaluado en los ensayos pivotales previos para su anterior indicación (artritis reumatoide). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes eventos adversos: acné (2'2% en el grupo placebo VS 9'6% en upadacitinib 15mg VS 15'1% en upadacitinib 30mg); elevación de CPK (0% VS 6% VS 7'4% respectivamente); infecciones serias (05 VS 2'4% VS 3'4%); infecciones oportunistas (0% VS 2'1% VS 2'2%); reactivación de herpes zóster (0% VS 3'8% VS 5'3%); anemia (0% VS 1'1% VS 3'1%) y neutropenia (0% VS 2'5% VS 4'7%). Además, cabe destacar que, en conjunto, fueron reportados un mayor número de eventos adversos y eventos adversos graves en el grupo tratado con upadacitinib 30mg frente al grupo tratado con upadacitinib 15mg, indicando una dosis-dependencia en la frecuencia e intensidad de los eventos adversos. No se encontraron diferencias significativas con respecto al abandono del tratamiento debido a eventos adversos, siendo el porcentaje del mismo del 2'9% de los participantes en el grupo de upadacitinib 30mg, del 2'3% en el de 15mg y del 3'8% en el grupo placebo.

- Abrocitinib: La población de seguridad primaria estuvo formada por todos los pacientes de estudios en los que el comparador fue placebo y se realizó un seguimiento de al menos 16 semanas. En el análisis de esta población, un mayor número de pacientes tratados con abrocitinib experimentaron eventos adversos en comparación con aquellos tratados con placebo (64'6% VS 55%). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con eventos adversos graves fue mayor en el grupo placebo frente a abrocitinib (3'2% VS 2'5%). Cabe destacar, que analizando por grupos de patología los eventos adversos, la proporción de sujetos con eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar entre los grupos de abrocitinib 100 mg y placebo, y mayor en el grupo de pacientes tratados con abrocitinib 200mg. En cuanto a los eventos adversos de especial interés, de manera similar a los otros dos iJAKs evaluados en este informe, se reportó un mayor porcentaje de pacientes con infecciones o reactivaciones de herpes zóster, tanto en el grupo de abrocitinib 100 mg (0'6%) como en el grupo de abrocitinib 200mg (1'2%) con respecto a placebo (0%). No se encontraron diferencias significativas con respecto al abandono del tratamiento debido a eventos adversos; los eventos adversos que más frecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento fueron la dermatitis atópica -más frecuente en el grupo tratado con placebo (5,6%) que en los tratados con abrocitinib (1,2%)- las náuseas y la cefalea (ambas con mayor frecuencia en los sujetos tratados con abrocitinib que con placebo): 0'4% VS 0% y 0'3% VS 0%

respectivamente. Por último, se reportaron tres muertes, todas ellas en el grupo de abroctinib, pero ninguna de ellas fue considerada relacionada con el tratamiento.

En cuanto a los eventos adversos de los iJAKs comentados, cabe mencionar las recomendaciones dadas por la Agencia Europea de Medicamentos, y en consonancia la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a raíz de los principales eventos de seguridad considerados por el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) en la evaluación del tratamiento con tofacitinib en el estudio ORAL Surveillance; al considerar dichos eventos adversos como eventos de clase de todos los iJAKs en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Dichas recomendaciones son[46]:

- En pacientes a partir de los 65 años, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, se recomienda utilizar inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de otras alternativas terapéuticas. Asimismo, se utilizarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente.
- En los grupos de población anteriormente mencionados que deban ser tratados por no disponer de otra alternativa terapéutica, es necesario reducir la dosis para disminuir el riesgo de aparición de estas reacciones adversas graves, de acuerdo con las recomendaciones que se incluirán en la ficha técnica de cada uno de estos medicamentos.
- Se recomienda realizar en todos los pacientes un examen dermatológico periódico.

Por su parte, como hemos comentado con anterioridad, lebrikizumab 250mg C2S demostró una mejoría en la semana 16 con respecto a placebo tanto en el porcentaje de pacientes con IGA de 0 o 1 y una mejora de al menos 2 puntos con respecto al inicio, como en el porcentaje de pacientes con EASI75 en ambos estudios pivotales: En el estudio ADvocate-1 la diferencia porcentual con respecto a placebo fue del 30’4% y del 42’6% respectivamente; mientras que en el estudio ADvocate-2 las mejorías porcentuales fueron del 22’4% y del 34% respectivamente. En cuanto a su perfil de seguridad, las reacciones adversas más comunes derivadas del tratamiento con lebrikizumab, y que fueron reportadas con mayor frecuencia en el grupo de lebrikizumab con respecto al grupo placebo fueron: Conjuntivitis (tanto de causa infecciosa como alérgica), eosinofilia, infecciones y reactivaciones víricas, y reacciones en el lugar de la inyección. La gran mayoría de estas reacciones fueron de carácter leve, ocasionando el abandono del tratamiento en un porcentaje prácticamente similar al grupo placebo. En cuanto a las reacciones adversas de carácter grave, estas fueron reportadas en porcentajes muy similares en los grupos de tratamiento con respecto a los grupos placebo en los ensayos pivotales. Por último, cabe destacar que su perfil de seguridad a largo plazo parece ser similar al observado hasta la semana 16.

Los resultados de eficacia y seguridad de lebrikizumab han sido demostrados en tres ensayos clínicos pivotales, tanto en monoterapia (estudios ADvocate-1 y ADvocate- 2) como en combinación con corticoides tópicos (estudio ADhere). Las co-variables principales empleadas en dichos estudios pivotales fueron el porcentaje de pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1 + reducción de al menos 2 puntos, y el porcentaje de pacientes que lograron un EASI 75 en la semana 16; los cuales son comunes al resto de estudios pivotales de medicamentos aprobados para la misma indicación que lebrikizumab. Estas variables son consideradas adecuadas para la evaluación de la respuesta al tratamiento en la dermatitis atópica. Además, todos los estudios estuvieron suficientemente potenciados en cuanto al tamaño muestral para poder detectar estadísticamente las diferencias planteadas. Por otro lado, tanto las variables secundarias clave como el resto de variables secundarias son consideras apropiadas, al ampliar adecuadamente y en consonancia los resultados de la variable principal al añadir distintos criterios de evaluación y mayor tiempo de seguimiento, criterio fundamental a la hora de evaluar la efectividad del tratamiento en la práctica clínica habitual al tratarse de una patología crónica. Sin embargo, a este respecto, es cierto que sería deseable otorgar una mayor importancia a aquellas variables que evalúan la respuesta a largo plazo, hecho superponible al resto de alternativas

terapéuticas comercializadas para su indicación. Por lo tanto, lebrikizumab ha demostrado ser más eficaz que placebo tanto en monoterapia como en combinación con CET en el tratamiento de la DA, en pacientes adolescentes y adultos con DA de moderada a grave que son candidatos a terapia sistémica, en tres EC fase 3. La eficacia fue estadísticamente significativa y clínicamente relevante.

Por otro lado, las principales causas de incertidumbre acerca de la eficacia y seguridad de lebrikizumab serían las siguientes:

- Los datos de la variable de calidad de vida basados en las puntuaciones obtenidas en la escala DLQI únicamente fueron evaluados en la semana 16, ya que, a diferencia de las covariables principales y alguna de las secundarias, no contaban con re-evaluación en la semana 52, cuando es precisamente la evaluación a largo plazo de la calidad de vida lo que ha sido solicitado en múltiples ocasiones por distintas asociaciones de pacientes afectados de dermatitis atópica.
- Al analizar los datos de los estudios pivotales se observó que un porcentaje significativo de los pacientes emplearon las pautas de rescate de corticoides, tanto en las cohortes placebo como en las cohortes de tratamiento con lebrikizumab en monoterapia. Si bien es cierto que en la mayoría de ocasiones este tratamiento de rescate fue empleado en las semanas de inducción del tratamiento, debería hacerse hincapié en el empleo de dichos tratamientos de rescate por parte de los participantes de los estudios.
- Pese a haberse demostrado para lebrikizumab tanto que su perfil de seguridad es manejable como que su potencial inmunogénico y alérgico es bajo; algunos eventos adversos comúnmente reportados como la queratitis, la conjuntivitis infecciosa y la conjuntivitis alérgica tuvieron incidencias más elevadas en los grupos tratados con lebrikizumab frente a placebo a largo plazo. Al no disponerse de suficientes datos a largo plazo como para confirmar o descartar estos datos, debe tenerse especial precaución en pacientes con otros factores de riesgo sobreañadidos para el desarrollo de queratitis y/o conjuntivitis.
- En el estudio ADhere, se reportaron desviaciones de protocolo hasta en un 52,6% de los participantes. Si bien es cierto que tras las aclaraciones dadas por el promotor parece que dichas desviaciones no alterarían los resultados de la eficacia del tratamiento (al ser la práctica totalidad de las mismas debidas a la falta de determinados procedimientos referentes a las evaluaciones de seguridad), sí podrían verse afectadas las conclusiones referentes al perfil de seguridad de lebrikizumab.

Comparaciones disponibles

Dentro de los estudios realizados para la aprobación de abrocitinib, se realizó un ensayo clínico fase III que comparó la eficacia y seguridad de abrocitinib 100mg VS abrocitinib 200mg VS dupilumab 300mg cada 2 semanas VS placebo (estudio COMPARE). En este estudio, tanto abrocitinib en sus dos dosis como dupilumab fueron superiores a placebo, y en cuanto a la comparación entre dupilumab y abrocitinib, mientras que la dosis de 100mg no resultó superior a dupilumab; la dosis de 200mg obtuvo una mejoría estimada del 12,4% (IC95%: 3'5 - 21'3) en el porcentaje de pacientes con IGA 0 o 1 y una mejoría de al menos dos puntos en la semana 12; y una mejoría estimada del 12% (IC95% 3,3 – 20,7) en el porcentaje de pacientes con EASI75 a las 12 semanas. Sin embargo, esta mejoría con respecto a dupilumab no se conservó en las comparaciones realizadas más allá de la semana 12, seguramente debido a que dupilumab presenta un periodo de inducción más largo que abrocitinib, no habiendo alcanzado toda su eficacia en la semana 12 de tratamiento. Sin embargo, en el estudio DARE que comparó abrocitinib 200 mg una vez al día vs dupilumab 300mg cada dos semanas, abrocitinib resultó superior a dupilumab no sólo en ambas variables principales: porcentaje de pacientes que alcanzaron PP-NRS4 en la semana 2 (22,6%; 95% CI 15,8–29,5; p< 0.0001); y porcentaje de pacientes con EASI75 a las 4 semanas (14,1% (8,2–20,0; p<0.0001); sino también en una variable secundaria clave que evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzaron el EASI-90 en la semana 16: Diferencia entre grupos del 12,5% (IC 95% 5,3–19,7;

p=0.0008). Cabe destacar que ambos estudios comparativos estuvieron financiados por el Titular de Autorización de Comercialización de abrocitinib.

Dentro de las comparaciones directas también se realizó un ensayo clínico fase III, aleatorizado y doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de upadacitinib 30 mg al día vs dupilumab 300 mg cada 2 semanas (estudio HEADS UP). En este estudio, upadacitinib resultó superior a dupilumab en la variable principal (porcentaje de pacientes que alcanzaron EASI75 en la semana 16): 248 (72'4%) vs 207 (62'6%); con una diferencia ajustada del 9'7% (IC95%, 2'6%-16'7%; P = 0'007). Sin embargo, al igual que en el studio COMPARE, estas mejorías se minimizaron en la evaluación del EASI75 en la semana 24 (65'3% vs 61'2%; p = 0'29) debido seguramente a que dupilumab presenta un periodo de inducción más largo que upadacitinib. En cuanto al perfil de seguridad, las tasas de incidencia de eventos adversos a las 16 semanas fueron del 72'8% en los pacientes tratados con upadacitinib y del 65'0% en los tratados con dupilumab. Las tasas de eventos adversos graves y que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron del 2'9% y el 2'0% para upadacitinib y del 1'2% y el 1'2% para dupilumab, respectivamente. Entre los EAs de especial interés, las tasas de infección grave (1'1% frente a 0'6%), eccema herpético (0'3% frente a 0%) y herpes zóster (2'0% frente a 0'9%) fueron superiores en los pacientes tratados con upadacitinib que en los tratados con dupilumab.

Pese a no existir más ensayos clínicos con comparaciones directas de los fármacos revisados, sí existen publicados varios metaanálisis que comparan estos y otros tratamientos como la ciclosporina, la azatioprina, el micofenolato o la fototerapia:

Un metaanálisis en red de 2023 de 149 ensayos aleatorizados (28.686 pacientes con DA de moderada a grave) evaluó la eficacia de 75 intervenciones (incluidos agentes en investigación) para seis variables de eficacia de las semanas 12 a 16 del tratamiento (gravedad de la DA medida mediante el Índice de Área y Gravedad del Eczema [EASI], gravedad del prurito, trastornos del sueño, calidad de vida relacionada con la DA, ansiedad y depresión de los pacientes); junto con dos de seguridad: número de pacientes que experimentaron eventos adversos y número de pacientes que experimentaron eventos adversos graves (43). El metaanálisis concluyó lo siguiente:

- Upadacitinib en dosis altas (30 mg al día) fue el tratamiento más eficaz para reducir la gravedad de la dermatitis atópica, el prurito y el número de brotes (elevado grado de evidencia); mientras que en su pauta de dosis baja (15 mg al día) fue de eficacia intermedia/alta. Sin embargo, la dosis alta de upadacitinib se asoció con la frecuencia más elevada de cualquier evento adverso; dentro de los cuales, para aquellos de carácter grave, se asoció con una frecuencia intermedia con respecto al resto de comparadores.
- Dupilumab, tralokinumab y lebrikizumab tuvieron una eficacia intermedia/alta en la reducción de la gravedad de la DA, el prurito y el número de brotes (elevado grado de evidencia). La frecuencia de cualquier acontecimiento adverso y de acontecimientos adversos graves notificados con estos agentes fue similar a la notificada con placebo.
- La ciclosporina a dosis altas (de 4 a 5 mg/kg al día) fue una de las más eficaces para reducir la gravedad de la DA, aunque los datos provinieron generalmente de estudios con una peor metodología, por lo que los resultados obtenidos son de bajo nivel de evidencia.
- En cuanto a la eficacia y seguridad de los corticoides sistémicos orales, otros inmunosupresores no dirigidos (p. ej., azatioprina, metotrexato, micofenolato) y la fototerapia, los datos obtenidos fueron de un bajo nivel de evidencia, y en conjunto todos fueron menos eficaces que los inhibidores de JAK y el resto de fármacos biológicos mencionados anteriormente.

En otro metaanálisis en red realizado por autores empleados por el titular del upadacitinib), que seleccionó únicamente ensayos clínicos de fase 3 de tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica en monoterapia controlados con placebo; evaluando el tratamiento a las 12 o 16 semanas desde el inicio, upadacitinib 30 mg también

resultó ser el tratamiento más eficaz, seguido de abrocitinib 200 mg y upadacitinib 15 mg (44). Por su parte, lebrikizumab obtuvo tasas de respuesta similares a dupilumab, abrocitinib 100 mg y baricitinib 4 mg (44).

Además, cabe destacar que todas las variables principales de los estudios pivotales mencionados fueron evaluadas a las 16 semanas (o 12 semanas en el caso de abrocitinib) del inicio del tratamiento, lo que supone un tiempo de evaluación relativamente temprano teniendo en cuenta la cronicidad de la dermatitis atópica. Por este motivo, se realizó una comparación indirecta del tratamiento ajustada por emparejamiento (MAIC por sus siglas en inglés, realizada por autores empleados del titular del lebrikizumab entre lebrikizumab y dupilumab en el tratamiento a largo plazo (39). Para poder realizar esta comparación, se ponderaron de nuevo de manera individual los resultados de aquellos pacientes de los ensayos pivotales de lebrikizumab (ADvocate 1 y 2) que tuvieron un seguimiento a largo plazo para que coincidieran en tiempo de seguimiento con los resultados agregados del ensayo clínico SOLO-CONTINUE de dupilumab. Se comparó la eficacia del tratamiento en base a la proporción de pacientes que mantuvieron un EASI75 o un IGA0/1 entre las semanas 16 y 52; mientras que la seguridad de ambos tratamientos fue evaluada en función de los eventos adversos reportados en cada tratamiento durante el tiempo de estudio. En relación a los resultados, se objetivó que los adultos que recibieron lebrikizumab C4S tuvieron más probabilidades de mantener IGA 0/1 durante el periodo de mantenimiento de 36 semanas (semanas 16 a 52) en comparación con aquellos que recibieron dupilumab cada semana/C2S (RR 1,334; IC 95% 1,02–1,74; p = 0,035). Ambos tratamientos demostraron una eficacia comparable en términos de mantenimiento de EASI-75 (RR 0,937; IC 95% 0,78-1,13; p = 0,490) (Figura 3 del anexo). Los análisis de sensibilidad realizados para probar varias combinaciones de variables coincidentes corroboraron dichos hallazgos. En el estudio se concluyó que lebrikizumab C4S puede proporcionar un mantenimiento a largo plazo igual o superior de la eficacia medida con EASI-75 e IGA 0/1 en comparación con dupilumab cada semana/C2S, con la ventaja de requerir dosis menos frecuentes (39). Cabe destacar que estos resultados están sujetos a los sesgos derivados de las comparaciones indirectas, por lo que sus resultados deben considerarse con cautela.

Conclusión

Lebrikizumab está autorizado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 40 kg que sean candidatos a una terapia sistémica. Lebrikizumab ha demostrado una mejoría significativa con respecto a placebo en la práctica totalidad de las variables de eficacia analizadas en todos los estudios de los que se dispone de información, tanto en monoterapia como en combinación con corticoides tópicos.

En cuanto al posicionamiento con respecto al resto de tratamientos biológicos/iJAKs disponibles, los únicos datos disponibles provienen de comparaciones indirectas, con las limitaciones que esto supone, y parecen situar a lebrikizumab dentro del grupo de fármacos con eficacia intermedia/alta, junto a dupilumab, tralokinumab, baricitinib y upadacitinib y abrocitinib en dosis bajas (de 15 mg y 100mg respectivamente); y por debajo de upadacitinib y abrocitinib en dosis altas (de 30 mg y 200 mg respectivamente), que por otro lado también fueron los fármacos con mayor número de eventos adversos reportados.

En cuanto a su perfil de seguridad, éste es prácticamente superponible a dupilumab y tralokinumab, y aunque, si bien es cierto que parece haberse observado un mayor porcentaje de reacciones adversas de tipo infeccioso (como reactivaciones de herpes zóster) en los ensayos clínicos pivotales de lebrikizumab frente a los de dupilumab y tralokinumab, esto se ha dado en un porcentaje pequeño de pacientes, y de existir comparaciones directas podría no corresponderse con un aumento significativo real frente a las dos alternativas mencionadas, como parecen indicar los datos de la comparación indirecta del tratamiento ajustada por emparejamiento entre lebrikizumab y dupilumab. Por otra parte, en base a los resultados disponibles, la incidencia de complicaciones oculares que pueden condicionar la persistencia del tratamiento, parece menor con lebrikizumab en comparación con dupilumab. Con respecto a los

fármacos iJAK (baricitinib, upadacitinib y abrocitinib), lebrikizumab posee un perfil de seguridad más manejable y con reacciones adversas de mejor control (al igual que dupilumab y tralokinumab), así como menores requerimientos de monitorización a corto y largo plazo que los iJAKS, sobre todo con respecto a las dosis elevadas de upadacitinib y abrocitinib.

Por tanto, a falta de datos provenientes de estudios aleatorizados comparativos directos, lebrikizumab es una opción de tratamiento para la dermatitis atópica moderada/grave en aquellos pacientes que son candidatos a tratamiento sistémico, debiendo ponderarse individualmente en cada paciente la decisión de qué fármaco biológico/iJAK escoger en primer lugar, pudiendo optarse por lebrikizumab tanto en la primera opción como en líneas sucesivas una vez haya fracasado un primer fármaco biológico/iJAK, sobre todo si el primero de estos contaba con un mecanismo de acción diferente. Dados los resultados de eficacia y seguridad disponibles, la elección terapéutica debe considerar las necesidades concretas de cada caso en cuanto a eficacia a corto y largo plazo, rapidez y persistencia de acción, perfil de seguridad, tolerabilidad, necesidades de monitorización y preferencias del paciente. En este sentido, la eficacia de lebrikizumab es comparable a la de dupilumab, y podría considerarse para su selección el valor añadido de su capacidad de mantenimiento de respuesta a medio plazo, manteniendo una tasa de eventos adversos similar, aunque cabe destacar que dichos resultados provienen de una comparación indirecta, con las limitaciones que ello conlleva. Además, lebrikizumab cuenta con una dosificación más conveniente (1 dosis cada 4 semanas en mantenimiento) que podría mejorar la adherencia al tratamiento.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alberto M. Borobia Pérez. Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Afectados por la Dermatitis Atópica (AADA), el Foro Español de Pacientes (FEP y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexos

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES								
Nombre	**Corticoides sistémicos**	**Ciclosporina A**	**Baricitinib (JAK1/JAK2i)**	**Upadacitinib (JAK1i)**	**Abrocitinib (JAK1i)**	**Dupilumab (IL-4/13i)**	**Tralokinumab (IL-13i)**	**Lebrikizumab (IL-13i)**
Presentación	Comprimidos de 5/10/30 mg	Cápsulas blandas de 25/50/100mg	Comprimidos recubiertos de 2/4 mg	Comprimidos de liberación prolongada de 15/30 mg	Comprimidos de 50/100/200mg	Solución para inyección en jeringa precargada 300mg	Solución para inyección subcutánea 300mg	Solución para inyección subcutánea 250mg
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)	4 mg **una vez al día** (reducción dosis a 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado control de la enfermedad, ≥65 años de edad, pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, y pacientes que tomen inhibidores OAT3 con fuerte potencial inhibidor)	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)	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)	500 mg en las **semanas 0 y 2**, seguido de 250 mg **cada dos semanas hasta la semana 16**. Una vez alcanzado el control de la enfermedad, dosis de mantenimiento de 250 mg **cada cuatro semanas**
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 **adultos y pediátricos a partir de 2 años** candidatos a tratamiento sistémico *Otras de interés:* artritis reumatoide,	DA de moderada a severa en **adultos y adolescentes de ≥12 años** que son candidatos para terapia sistémica *Otras de interés:* AR, APs, EspA, CU,	DA moderada-grave en pacientes **adultos y adolescentes de ≥12 años** candidatos a tratamiento sistémico	DA moderada-grave en pacientes **(niños ≥6 meses o adultos)** candidatos a terapia sistémica *Otras de interés:* Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal,	DA moderada-grave en pacientes **adultos** y **adolescentes de ≥12 años** candidatos a tratamiento sistémico	DA de moderada a grave en **adultos y adolescentes de ≥12 años que pesen ≥ 40 kg** que sean candidatos a terapia sistémica

			artritis idiopática juvenil, alopecia areata grave en pacientes adultos	EC, EspA-nr		prurigo nodular y esofagitis eosinofílica		
Efectos adversos	Úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones	Infecciones, neoplasias, hipertensión, nefrotoxicidad	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.	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	Conjuntivitis, conjuntivitis alérgica y herpes zóster
Utilización de recursos	- Administración oral	- Administración oral	- Administración oral - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración oral - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración oral - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	-Administración **subcutánea** -Administración recomendada con corticoides tópicos	-Administración **subcutánea** -Administración recomendada con corticoides tópicos	- Administración **subcutánea** - Con o sin corticoides tópicos
Conveniencia	-Uso solo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves, como tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas -Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento	-Requiere monitorización estrecha de su uso - Uso sólo a corto plazo por potencial nefrotoxicidad irreversible	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se 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	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se 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	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se 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	-Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes - Se requiere de la coadministración de corticoides tópicos para respuesta óptima - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales	-Necesidad de adiestramiento del paciente para auto-administración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes -Administración recomendada con corticoides tópicos para mayor eficacia - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la adherencia	-Necesidad de adiestramiento del paciente para auto-administración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales – Pauta C4S que puede favorecer la adherencia

			la adherencia					
Otras características diferenciales	Uso limitado a adultos	Solo dispone de 5 estudios frente a placebo a corto plazo (8 días-10 semanas)	-Primer inhibidor JAK autorizado para DA -No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares - Dispone de un estudio con datos publicados que demuestran la eficacia en población pediátrica y adolescente (2-18 años).	Dispone de un estudio de superioridad frente a dupilumab sin corticoides tópicos	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab	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 <12 años.	-No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares

Tabla A2. Resultados de eficacia de las variables coprimarias en los estudios pivotales de lebrikizumab.

Resultados de eficacia de lebrikizumab en monoterapia en la semana 16 (ADvocate-1/KGAB)					
ADvocate-1 (KGAB)	**Lebrikizumab 250mg C2S (N = 283)**	**Placebo (N = 141)**	**RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	**NNT (IC 95%)**
IGA 0-1 % de pacientes con IGA 0/1 a las 12 semanas	122 (43,1%)	18 (12,7%)	29,7% (IC95: 21,6%-37,8%)	*p* <0,001	3 (3-5)
EASI75 % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 12 semanas	166 (58,8%)	23 (16,2%)	42,0% (IC95: 33,3%-50,6%)	*p* <0,001	3 (2-3)
Resultados de eficacia de lebrikizumab en monoterapia en la semana 16 (ADvocate-2/KGAC)					
ADvocate-2 (KGAC)	**Lebrikizumab 250mg C2S (N = 281)**	**Placebo (N = 146)**	**RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	**NNT (IC 95%)**
IGA 0-1 % de pacientes con IGA 0/1 a las 12 semanas	93 (33,2%)	16 (10,8%)	21,9% (IC95: 14,2%-29,6%)	*p* <0,001	5 (4-7)
EASI75 % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 12 semanas	146 (52,1%)	26 (18,1%)	33,3% (IC95: 24,4%-42,2%)	*p* <0,001	3 (3-4)
Resultados de eficacia de lebrikizumab en combinación con CET en la semana 16 (ADhere/KGAD)					
ADhere (KGAD)	**Lebrikizumab 250mg C2S + CET (N = 145)**	**Placebo + CET (N = 66)**	**RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	**NNT (IC 95%)**
IGA 0-1 % de pacientes con IGA 0/1 a las 12 semanas	60 (41,2%)	15 (22,1%)	18,3% (IC95: 5,1%-31,5%)	*p* = 0,011	6 (4-20)
EASI75 % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 12 semanas	101 (69,5%)	28 (42,2%)	26,4% (IC 95: 12,1%-40,8%)	*p* < 0,001	4 (3-8)

Figura A1. Gráficos Forest plot del análisis de subgrupos de los datos agrupados en el período de inducción del estudio ADvocate-1 (KGAB) y ADvocate-2 (KGAC) en la semana 16 (31).

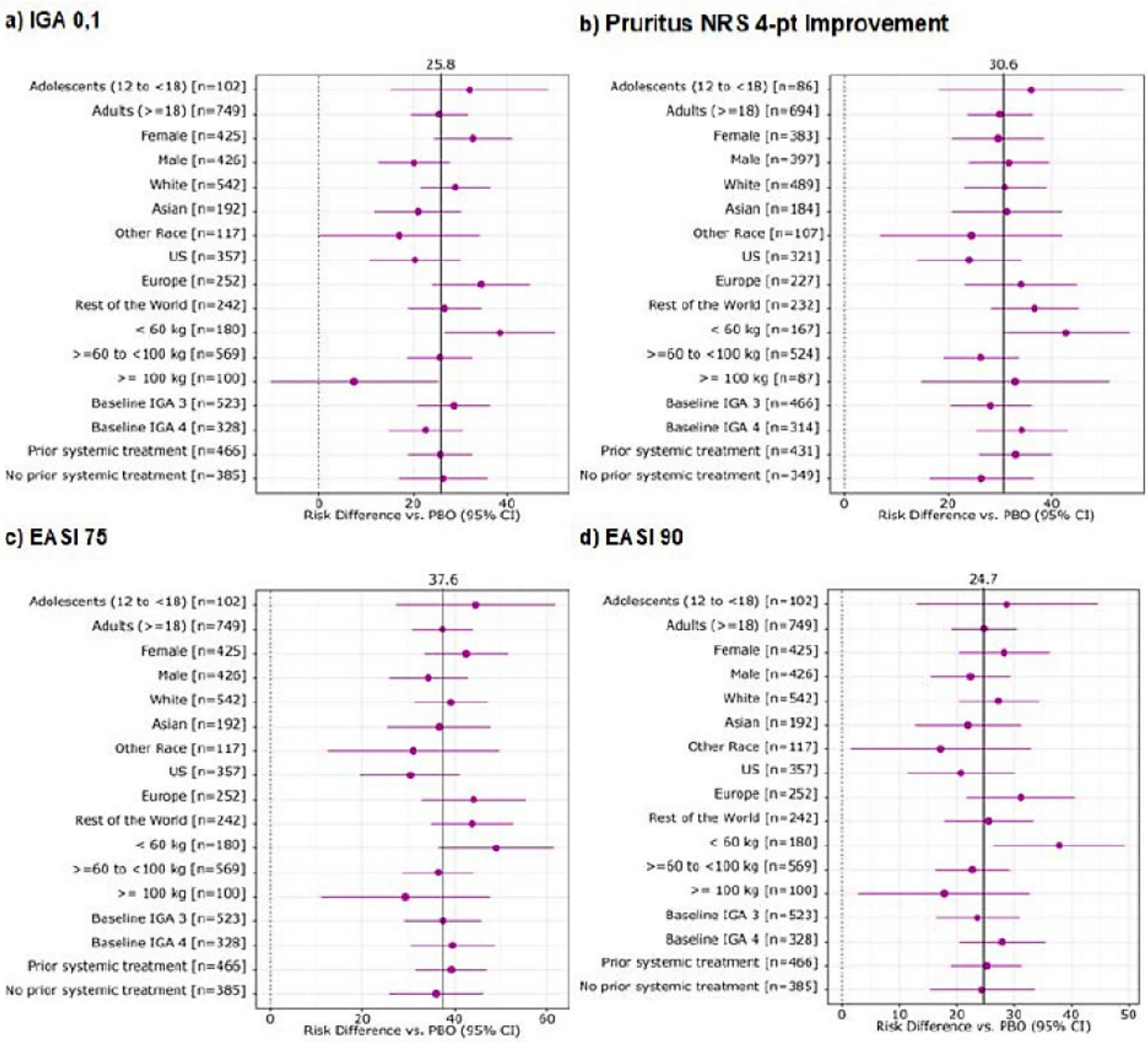


Figura A2. Gráficos Forest plot del análisis de subgrupos del estudio ADhere (KGAD) en la semana 16 (31).

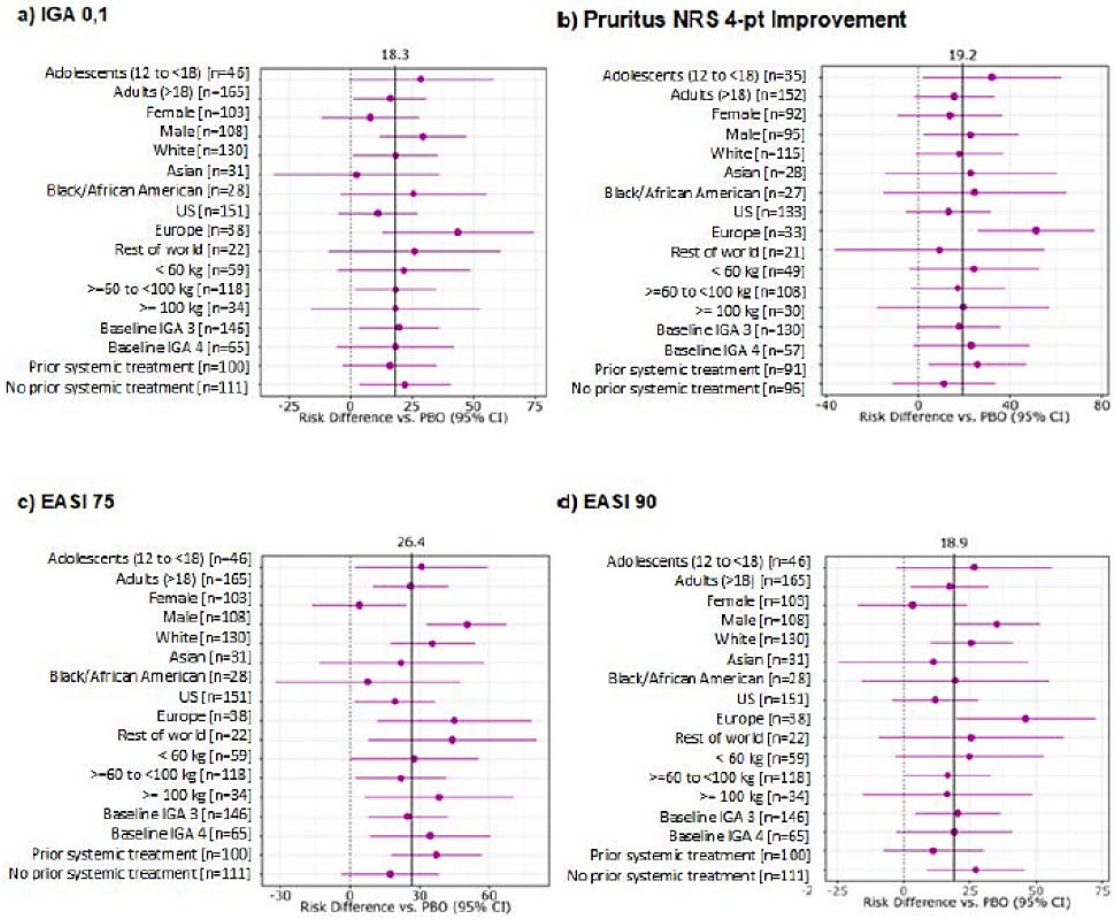
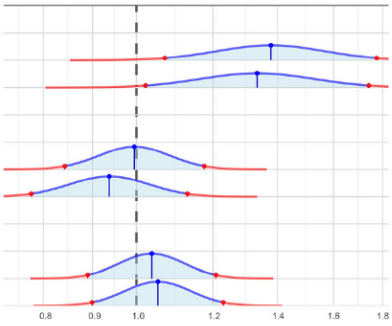
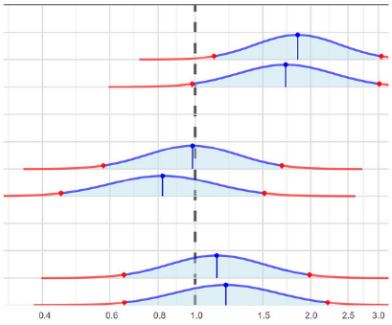


Figura A3. Gráficos Forest plot de riesgo relativo (RR) y odds ratio (OR) para MAIC y comparaciones naïve (42).

	Lebri		Dupi		Risk Ratio				95% CI	
Comparison	**Eff. n**	**(cases)**	**Eff. n**	**(cases)**	**Forest**	**RR**	**SE(ln(RR))**	**p**	**[2.5%,**	**97.5%]**
IGA 0/1										
Naïve	101.0	(56.0)	169.0	(68.0)		1.378	(0.129)	0.014	[1.069,	1.776]
MAIC	88.6	(47.6)	169.0	(68.0)		1.334	(0.136)	0.035	[1.022,	1.742]
EASI-75										
Naïve	101.0	(69.0)	169.0	(116.0)		0.995	(0.085)	0.956	[0.842,	1.177]
MAIC	88.6	(57.0)	169.0	(116.0)		0.937	(0.095)	0.490	[0.778,	1.128]
Overall AE										
Naïve	101.0	(74.0)	169.0	(118.0)		1.037	(0.078)	0.643	[0.890,	1.208]
MAIC	88.6	(65.9)	169.0	(118.0)		1.052	(0.080)	0.526	[0.900,	1.230]



	Lebri		Dupi		Odds Ratio				95% CI	
Comparison	**Eff. n**	**(cases)**	**Eff. n**	**(cases)**	**Forest**	**OR**	**SE(ln(OR))**	**p**	**[2.5%,**	**97.5%]**
IGA 0/1										
Naïve	101.0	(56.0)	169.0	(68.0)		1.848	(0.256)	0.017	[1.118,	3.056]
MAIC	88.6	(47.6)	169.0	(68.0)		1.721	(0.286)	0.058	[0.988,	3.015]
EASI-75										
Naïve	101.0	(69.0)	169.0	(116.0)		0.985	(0.273)	0.956	[0.577,	1.682]
MAIC	88.6	(57.0)	169.0	(116.0)		0.823	(0.311)	0.530	[0.448,	1.512]
Overall AE										
Naïve	101.0	(74.0)	169.0	(118.0)		1.138	(0.284)	0.649	[0.652,	1.987]
MAIC	88.6	(65.9)	169.0	(118.0)		1.203	(0.311)	0.553	[0.654,	2.213]



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 22 de abril de 2024];32(5):657-82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/
2. Jaume ME, Guerra Pérez T. Dermatitis atópica [Internet]. 2019 [citado 22 de abril de 2024]. 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 22 de abril de 2024];139(4):S58-64. Disponible en: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30148-3/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 22 de abril de 2024];34(12):2717-44. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205485/
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review Report: Dupilumab (Dupixent): (Sanofi-Aventis Canada Inc.): Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) [Internet]. Julio de 2018 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539234/
6. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. Abril de 2021 [citado 22 de abril de 2024];126(4):417-28. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421555/
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 22 de abril de 2024];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]. 2 de diciembre de 2019 [citado 22 de abril de 2024];15:1393. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819466/
9. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? J Allergy Clin Immunol. 2023 May;151(5):1155-1162. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36621338/
10. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol [Internet]. Septiembre de 2005 [citado 22 de abril de 2024];141(9):1123-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172309/
11. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, FölsterHolst 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 22 de abril de 2024];137(1):130- 6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253344/
12. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. Curr Dermatol Rep [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 22 de abril de 2024];1(1):29-38. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23745171/
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 22 de abril de 2024];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 22 de abril de 2024];131(2):428-33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245818/
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]. Septiembre de 2011 [citado 22 de abril de 2024];128(3):668. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684588/
16. Sidbury R, Davis D, Cohen D, Cordoro 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]. Agosto de 2014 [citado 22 de abril de 2024];71(2):327-49. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/
17. Simpson E, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-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 22 de abril de 2024];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]. Marzo de 2010 [citado 22 de abril de 2024];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 22 de abril de 2024];132(6):692-4. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651720/

21. Prezzano J, Beck L. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 22 de abril de 2024];35(3):335-49. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577803/

22. Pereyra-Rodriguez JJ, Domínguez-Cruz J, RuizVillaverde 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 22 de abril de 2024];184(1):175-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730674/

23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf

24. Ministerio de Sanidad. Protocolo Farmacoclínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes adultos en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica__grave_adultos.pdf

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 abril de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_217_web.pdf

26. CHMP. European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant) [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf

27. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Upadacitinib (Rinvoq®) [Internet]. 24 de junio de 2021 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq

28. Committee for Medicinal Products for Human. European Public Assessment Report (EPAR). Abrocitinib (Cibinqo®) [Internet]. 14 de octubre de 2021 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf

29. CHMP. European Public Assessment Report. Tralokinumab (Adtralza®) [Internet]. 22 de abril de 2021 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf

30. CHMP. European Public Assessment Report. Tralokinumab (Adtralza®) [Internet]. 15 de septiembre de 2022 [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adtralza-h-c-005255-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf

31. Committee for Medicinal Products for Human. European Public Assessment Report (EPAR). Lebrikizumab (Ebglyss®) [Internet]. 14 de septiembre de 2023 [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebglyss-epar-public-assessment-report_en.pdf

32. Committee for Medicinal Products for Human Use. Ficha Técnica de lebrikizumab (Ebglyss) [Internet]. [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_es.pdf

33. Keam SJ. Lebrikizumab: First Approval. Drugs [Internet]. Marzo de 2024 [citado 21 de abril de 2024];84(3): 347-53. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38388870/

34. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. Br J Dermatol [Internet]. 24 de mayo de 2023 [citado 21 de abril de 2024];188(6):740-48. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36994947/

35. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med [Internet]. 23 de marzo de 2023 [citado 21 de abril de 2024];388(12):1080-91. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36920778/

36. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). JAMA Dermatol [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 21 de abril de 2024];159(2):182-91. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36630140/

37. ClinicalTrials.gov. Long-term safety and efficacy study of lebrikizumab (LY3650150) in participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (ADjoin) [Internet]. 9 de febrero de 2024 [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392154

38. ClinicalTrials.gov. Study to assess the safety and efficacy of lebrikizumab (LY3650150) in adolescent participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (ADore) [Internet]. 24 de febrero de 2023 [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250350

39. Rand K, Ramos-Goñi JM, Akmaz B, Solé-Feu L, Armario-Hita JC. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy Maintenance and Adverse Event Rates of Lebrikizumab versus Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb) [Internet]. Enero de 2024 [citado 2 de mayo de 2024];14(1):169-182. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37897645/

40. Guía para pacientes con dermatitis atópica. Asociación Española de Dermatología y Venereología. Disponible en: https://aedv.es/wp-content/uploads/2020/06/Gui%CC%81a-dermatitis-ato%CC%81pica-VF.pdf

41. Ficha técnica dupixent 200 mg solucion inyectable en pluma precargada. CIMA, AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229014/FT_1171229014.html

42. Ficha técnica olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con pelicula. CIMA, AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161170010/FT_1161170010.html

43. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. J Allergy Clin Immunol. 2023;152(6):1470-1492.

44. Silverberg JI, Hong HC, Calimlim BM, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(10):2247-2264.

45. EPAR de variación de tipo II para extensión de indicación de CIBINQO. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinqo-h-c-005452-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf

46. Notas de Seguridad: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendacionespara-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-grave.