

Lebrikizumab para el tratamiento de la dermatitis atópica

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El medicamento Ebglyss® (lebrikizumab-lbkz) recibe el visto bueno tanto de la EMA como de la FDA para tratar los casos de dermatitis atópica de moderada a severa en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no remita con otros tratamientos tópicos.

La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más común tanto en pacientes pediátricos como en adultos ⁽¹⁾. La patogenia de la enfermedad es compleja, e implica la combinación de diversos factores, tanto genéticos como inmunológicos, dándose una disrupción de la barrera epidérmica. Clínicamente, la enfermedad cursa con distintos síntomas, los cuales frecuentemente incluyen la aparición de prurito y eccemas, variables en función de su gravedad, y con cambios en su localización corporal, relacionados en ocasiones con la edad del paciente ⁽²⁾. Típicamente crónica, suele presentar episodios intermitentes, alternando la remisión temporal con brotes ⁽³⁾.

Los tratamientos de la dermatitis atópica se han basado durante años en el uso de tópico de humectantes, emolientes, inhibidores de calcineurina, y corticosteroides, estos últimos utilizados también en terapia sistémica como inmunosupresores, además de fármacos como ciclosporina o azatioprina, entre otros ^(4,5). En los últimos años han surgido otras opciones terapéuticas, basadas en fármacos biológicos, tanto tópicos como sistémicos, especialmente indicados para casos de moderados a severos, que se dirigen contra diversas dianas inmunológicas e inflamatorias específicas, entre otras ⁽⁶⁾.

Entre elevado número de fármacos surgidos para la dermatitis atópica en los últimos años, uno de los más prometedores es el lebrikizumab, comercializado con el nombre de EBGLYSS®, que fue aprobado a finales de 2023 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ⁽⁷⁾, y que ha sido finalmente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el pasado mes de septiembre ⁽⁸⁾. El fármaco es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une con alta afinidad

a la interleucina 13 (IL13), inhibiendo selectivamente su cascada de señalización, clave en enfermedades crónicas inflamatorias, y que, junto con la IL-4, juega un papel clave en la dermatitis atópica ⁽⁹⁾.

La eficacia del lebrikizumab está basada en varios ensayos clínicos fase III, dos de los cuales evaluaron los efectos del fármaco administrado en monoterapia, llamados ADvocate1 (NCT04146363; n=424), ADvocate2 (NCT04178967; n=427) durante 52 semanas de tratamiento, con un periodo de inducción de 16 semanas y 36 semanas de mantenimiento ⁽¹⁰⁾. Los ensayos fueron doble ciego aleatorizados y controlados por placebo, incluyendo pacientes adultos (>18 años) y adolescentes (12-18 años) con dermatitis atópica de moderada a severa, siempre que tuvieran un peso mayor de 40 kg, en una ratio 2:1. El fármaco fue administrado a los pacientes cada dos semanas por vía subcutánea, con una administración inicial de 500 mg, seguida de administraciones de 250 mg durante el resto de la duración del estudio. En estos ensayos se determinó si se habían alcanzado ciertos objetivos, valorando tras las 52 semanas dos indicadores. En primer lugar, si se había alcanzado una piel sin dermatitis (0) o casi sin dermatitis (1), en una escala del 0 al 4, siendo 4 un estado grave de la enfermedad, definido como evaluación global del investigador (IGA). Y, en segundo lugar, si se había alcanzado una mejora de al menos el 75% en el índice de severidad y área del eczema (EASI-75).

En el primer estudio se alcanzó el primer objetivo en un 43.1% de los pacientes tratados con lebrikizumab, respecto al 12.7% del grupo placebo. El segundo se alcanzó en un 58.8% de las personas tratadas, respecto al 16.2% del grupo placebo. En el ensayo ADvocate2,

se alcanzó el objetivo marcado IGA en un 33.2% en pacientes tratados con lebrikizumab, y en 10.8% del grupo placebo. En cuanto al objetivo EASI-75, este se alcanzó en el 52.1% de los pacientes tratados, en contraposición a los que recibieron placebo, que únicamente fue alcanzado por el 18.1%. Además, el rascado, y su interferencia con el sueño de las personas con dermatitis atópica mejoró con el tratamiento farmacológico. El 45.7% de los pacientes del estudio ADverse1 dentro del grupo que incluía el fármaco indicaron padecer efectos secundarios, que también fueron informados por el 51.8% de los pacientes que recibieron placebo. Esos datos fueron similares a los del estudio ADverse2, en los fueron el 53.4% del grupo tratamiento, y el 66.2% del grupo control. Las reacciones adversas fueron leves o moderadas, incluyendo conjuntivitis, reacción en el lugar de inyección y herpes zóster. La más común de estas ellas fue la conjuntivitis leve o moderada, que se presentó de forma significativamente más frecuente en los pacientes tratados con lebrikizumab en ambos estudios (ADverse1: 7.4% vs 2.8%; ADverse2: 7.5% vs 2.1%).

Se realizó un tercer ensayo clínico, denominado ADhere (NCT04250337), en el que se combinó la administración de lebrikizumab con la aplicación de corticosteroides tópicos. Este estudio aleatorizado multicéntrico doble ciego controlado por placebo se llevó a cabo durante 16 semanas, en las cuales 211 pacientes residentes en Alemania, Canadá, Polonia y EE.UU. recibieron lebrikizumab (en las mismas dosis y condiciones que en los estudios anteriores) o placebo, en ambos casos en combinación con corticosteroides tópicos. En este caso, los pacientes, que fueron distribuidos 2:1 (lebrikizumab-corticosteroides:placebo-corticosteroides), alcanzaron EASI75 en una mayor proporción si habían sido tratados con la combinación de fármacos (69.5%), que si sólo habían recibido corticosteroides tópicos y placebo (42.2%)⁽¹¹⁾. Además, durante el programa de desarrollo clínico del lebrikizumab se realizaron dos ensayos clínicos más para evaluar a la extensión de la administración del fármaco a largo plazo durante 100 y 152 semanas (ADjoin; NCT04392154)⁽¹²⁾ y un estudio abierto en adolescentes (ADore; NCT04250350)⁽¹³⁾, mientras que en la actualidad se están llevando a cabo estudios incluyendo pacientes de distintas etnias y fototipos (ADmirable; NCT05372419).

Así, el fármaco ha demostrado ofrecer una gran mejora (>75%) en 6 de cada 10 pacientes al ser administrada en monoterapia, y en 7 de cada 10 en combinación con corticosteroides en un periodo de tan solo 16 semanas. Basándose en estas cifras tan positivas, la aprobación del fármaco en EE.UU. por parte de la FDA este septiembre de 2024 sigue la senda de la PMDA (Agencia de Productos

Farmacéuticos y Dispositivos Médicos) de Japón este mismo año, y de la EMA en 2023, dando luz verde a un fármaco que parece suponer un antes y un después en el tratamiento de la dermatitis atópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28846349.
2. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(3):345-353. doi:10.1111/pde.14971.
3. Choo ZY, Mehlis SL, Joyce JC. Updates in atopic dermatitis for the primary care physician: A review of advances in the understanding and treatment of atopic dermatitis. *Dis Mon.* 2024;70(4):101687. doi:10.1016/j.disamonth.2024.101687.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-132. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023
5. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, *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.* 2014;71(2):327-349. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030.
6. Kim RW, Lam M, Abuabara K, Simpson EL, Drucker AM. Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):179-193. doi:10.1007/s40257-023-00837-w.
7. Agencia Europea del Medicamento. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 11-14 September 2023, EMA News. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-11-14-september-2023>. Septiembre, 2023.
8. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Drug Trials Snapshots: EBGLYSS. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-ebglyss>. Septiembre 2024.
9. Napolitano M, di Vico F, Ruggiero A, Fabbrocini G, Patruno C. The hidden sentinel of the skin: An overview on the role of interleukin-13 in atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1165098. Published 2023 Apr 18. doi:10.3389/fmed.2023.1165098.
10. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, *et al.* Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080-1091. doi:10.1056/NEJMoa2206714.
11. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, *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) [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2023 Sep 1;159(9):1014. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2199]. *JAMA Dermatol.* 2023;159(2):182-191. doi:10.1001/jamadermatol.2022.5534.
12. Guttman-Yassky E, Weidinger S, Simpson E, Gooderham M, Irvine A, Spelman L, Silverberg J, Elmaraghy H, DeLuca-Carter L, Buziqli Piruzeli ML, Hu C, Yang FE, Pierce E, Barolet L, Thaci D. Efficacy and Safety of Lebrikizumab Is Maintained to Two Years in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J of Skin [Internet].* 2023Nov.13 [cited 2024Nov.29];7(6):s271.
13. Paller AS, Flohr C, Eichenfield LF, *et al.* Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(7):1517-1534. doi:10.1007/s13555-023-00942-y.