

DERMATOLOGIA

EADV Congress 2024

Amsterdam, 25-28 settembre 2024

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**100 PAGINE
21 INTERVISTE
29 ARTICOLI**



Introduzione

100 pagine, 29 articoli, 21 videointerviste a Key Opinion Leader. Sono i numeri del nuovo Quaderno speciale di Pharma-Star dedicato al 33° congresso dell'EADV (European Academy of Dermatology And Venereology), che si è tenuto quest'anno a Amsterdam dal 25 al 28 settembre.

Le novità in ambito dermatologico presentate al congresso, non solo dermatite atopica e psoriasi ma anche eczema cronico delle mani, idrosadenite suppurativa, alopecia areata, prurigo nodularis e orticaria cronica, sono state numerose.

Psoriasi

Nel trattamento delle forme moderate-severe di psoriasi sono stati osservati miglioramenti significativi dei segni e dei sintomi della malattia come desquamazione, prurito e dolore grazie a un inibitore orale, selettivo e allosterico della tirosina chinasi 2 (TYK2) in pazienti adulti.

Sono state presentate novità anche per gli anticorpi monoclonali, con ampi studi e follow-up prolungati oltre i 4 anni che ne evidenziano efficacia e sicurezza anche nei pazienti più difficili da trattare.

Dermatite atopica

Dagli studi presentati si evince che oggi i JAK inibitori sono un'arma molto importante nel trattamento della dermatite atopica, in grado di ridurre prurito e dolore già dopo pochi giorni di terapia, con un favorevole profilo rischio-beneficio anche nel lungo termine, oltre a una buona tollerabilità.

Gli anticorpi monoclonali confermano di migliorare la gravità della dermatite atopica anche nelle forme gravi e nelle aree cutanee più delicate, come il distretto testa-collo. La loro effi-

cacia e soprattutto sicurezza li rendono utili anche nel trattamento dei più piccoli.

Eczema cronico delle mani

Nell'eczema cronico della mani, i dati sottolineano l'utilità di un inibitore topico della pan-Janus chinasi (JAK) in crema, approvato da poco anche dall'Unione Europea.

Idrosadenite suppurativa

Gli studi BE HEARD I&II, presentati al congresso evidenziano l'efficacia sugli esiti riferiti dai pazienti di un anticorpo monoclonale nel trattamento dell'idrosadenite suppurativa moderata-severa.

Anche in questo ambito i JAK inibitori sembrano controllare bene la malattia, come anche nuovi candidati sperimentali.

Alopecia areata e altre malattie dermatologiche

Un'analisi dei dati riguardanti lo studio a lungo termine ALLEGRO-LT nell'alopecia areata evidenziano come la risposta a un JAK inibitore migliori se la terapia viene protratta per più di 12 mesi.

Nella prurigo nodularis, una malattia con un elevato impatto sulla qualità di vita dei pazienti, le novità riguardano soprattutto un anticorpo monoclonale che agisce rapidamente e ha un'elevata persistenza dell'effetto.

Lo stesso farmaco si è mostrato efficace nel migliorare gravità e attività dell'orticaria cronica spontanea.

Queste e molte altre novità nel nostro Quaderno speciale dedicato 33° congresso dell'EADV.

Buona lettura e buona visione.



INDICE SEZIONI

PSORIASI

4 Articoli

DERMATITE ATOPICA

16 Articoli

ECZEMA CRONICO DELLE MANI

2 Articoli

IDROSADENITE SUPPURATIVA

4 Articoli

ALTRE PATOLOGIE DERMATOLOGICHE

3 Articoli

ALTRE VIDEO INTERVISTE





PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE

PSORIASI e ARTRITE PSORIASICA

Nella psoriasi del cuoio capelluto deucravacitinib è stato associato a miglioramenti clinicamente significativi in molteplici sintomi

Bimekizumab, nuovi dati a 4 anni confermano efficacia nella psoriasi a placche da moderata a grave

Psoriasi, brodalumab efficace nella psoriasi indipendentemente dal BMI

Bimekizumab, risposta consistente nell'artrite psoriasica anche nei pazienti più difficili da trattare



Nella psoriasi del cuoio capelluto deucravacitinib è stato associato a miglioramenti clinicamente significativi in molteplici sintomi

Nei pazienti con psoriasi a placche del cuoio capelluto il trattamento con deucravacitinib ha migliorato significativamente rispetto al placebo i sintomi specifici di prurito, dolore e desquamazione e il prurito su tutto il corpo, come rilevato da un'analisi alla settimana 16 dei dati dello studio in corso PSO-RIATYK SCALP.

La psoriasi del cuoio capelluto si verifica in circa l'80% dei pazienti con psoriasi, ha un impatto negativo sostanziale sulla salute mentale e sulla qualità della vita del paziente ed è generalmente considerata difficile da trattare. Il cuoio capelluto di solito è una delle prime aree colpite dalla malattia, che si manifesta con prurito e una fastidiosa desquamazione.

Come trattamento di prima linea sono comunemente utilizzati gli agenti topici, ma spesso non sono efficaci o ben tollerati e sono associati a scarsa aderenza e accettazione da parte del paziente. Vi è quindi la necessità di terapie più efficaci e ben tollerate, in particolare per i pazienti nei quali i farmaci topici non forniscono un controllo adeguato della psoriasi.

L'International Psoriasis Council considera questi soggetti eleggibili alla terapia sistemica, indipendentemente dall'estensione della superficie corporea interessata dalla malattia, e le linee guida dell'American Academy of Dermatology (AAD) e della National Psoriasis Foundation (NPF) stabiliscono che la

psoriasi si può considerare grave quando coinvolge determinate aree del corpo, incluso il cuoio capelluto, ha riferito il relatore **Diamant Thaçi** dell'Institute and Comprehensive Center for Inflammation Medicine, Università di Lubeca, in Germania.

Deucravacitinib, un inibitore orale, selettivo e allosterico della tirosina chinasi 2 (TYK2) è approvato negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e in altri paesi per il trattamento di pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave che sono candidati alla terapia sistemica.



prof. Diamant Tachi

Psoriasi del cuoio capelluto, miglioramenti significativi grazie a deucravacitinib

 **GUARDA IL VIDEO**

Analisi dei dati dello studio in corso PSORIA-TYK SCALP

Lo studio in corso di fase IIIb/IV PSORIATYK SCALP, della durata di 52 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase IIIb/IV, sta valutando l'efficacia e la sicurezza di deucravacitinib in pazienti con psoriasi a placche del cuoio capelluto da moderata a grave, compresi quelli con malattia complessiva più limitata (superficie corporea coinvolta, BSA, $\geq 3\%$) rispetto agli studi di fase III POETYK (BSA $\geq 10\%$).

I pazienti con almeno 18 anni di età con punteggio ≥ 3 nel Physician's Global Assessment specifico per il cuoio capelluto (ss-PGA), coinvolgimento della superficie del cuoio capelluto $\geq 20\%$, punteggio dello Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) ≥ 12 e BSA $\geq 3\%$ sono stati randomizzati in rapporto 1:2 a ricevere placebo o deucravacitinib una volta al giorno per 16 settimane.

I fattori di stratificazione della randomizzazione erano il precedente uso di un biologico per la psoriasi a placche o altre malattie infiammatorie (sì/no) e il peso corporeo (≥ 90 kg o < 90 kg).

L'endpoint primario è il raggiungimento di un punteggio di 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nella valutazione ss-PGA con un miglioramento di almeno 2 gradi rispetto al basale. Gli endpoint secondari chiave includono la variazione alla settimana 16 rispetto al basale nel punteggio della scala di valutazione numerica (NRS) per il prurito specifico del cuoio capelluto (scala da 0 a 10, dove 10 indica il peggiore prurito immaginabile) valutato nelle 24 ore precedenti.

Gli endpoint esplorativi includono la variazione alla settimana 16 rispetto al basale nel dolore e nella desquamazione specifici del cuoio capelluto e nei punteggi NRS per il prurito su tutto il corpo, nonché i tassi di risposta per il raggiungimento della minima differenza clinicamente importante (MCID, ≥ 4 punti) su ciascuna delle quattro misure NRS (valori di p nominali).

Deucravacitinib significativamente superiore al placebo in molteplici sintomi specifici del cuoio capelluto

Obiettivo dell'analisi presentata al congresso era valutare i Patient Reported Outcome (PRO) alla settimana 16 dello studio. Il set di analisi completo includeva 154 pazienti (placebo n=51, deucravacitinib n=103).

Alla settimana 16, i pazienti trattati con deucravacitinib hanno riportato una variazione media significativamente maggiore rispetto al basale in confronto al placebo nel punteggio NRS del prurito specifico del cuoio capelluto (rispettivamente -3,2 vs -0,7, $P < 0,0001$).

Un miglioramento maggiore vs placebo è stato inoltre riportato per i punteggi NRS del dolore specifico del cuoio capelluto (rispettivamente -2,1 vs -0,1), per la desquamazione (-3,9 vs -1,0) e per il prurito su tutto il corpo (-2,9 vs -0,4) ($P < 0,0001$ per tutti). Rispetto a placebo i partecipanti in trattamento attivo hanno avuto tassi di risposta più elevati per il raggiungimento della minima differenza clinicamente importante per le misure NRS relative a prurito specifico del cuoio capelluto (rispettivamente 41,7% vs 9,8%, $P < 0,0001$), dolore (26,2% vs 11,8%, $P = 0,0372$) e desquamazione (53,4% vs 19,6%, $P < 0,0001$) e prurito su tutto il corpo (39,8% vs 13,7%, $P = 0,0009$).

In conclusione, in questo studio sulla psoriasi a placche del cuoio capelluto deucravacitinib si è dimostrato efficace e ha comportato un miglioramento significativamente superiore nei sintomi specifici del cuoio capelluto di prurito, dolore e desquamazione e nel prurito su tutto il corpo, oltre a essere associato a un miglioramento clinicamente significativo in ognuna di queste misure NRS.

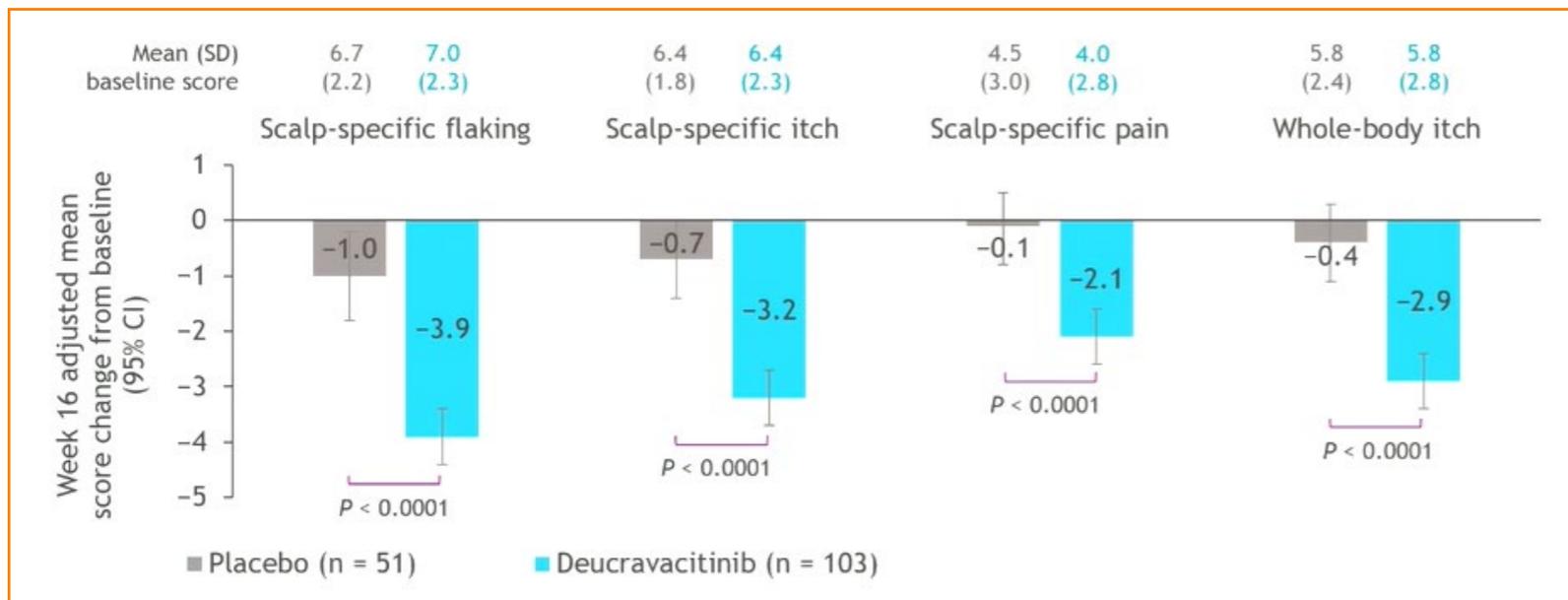


Figura: Variazioni dal basale alla settimana 16 nei diversi punteggi NRS

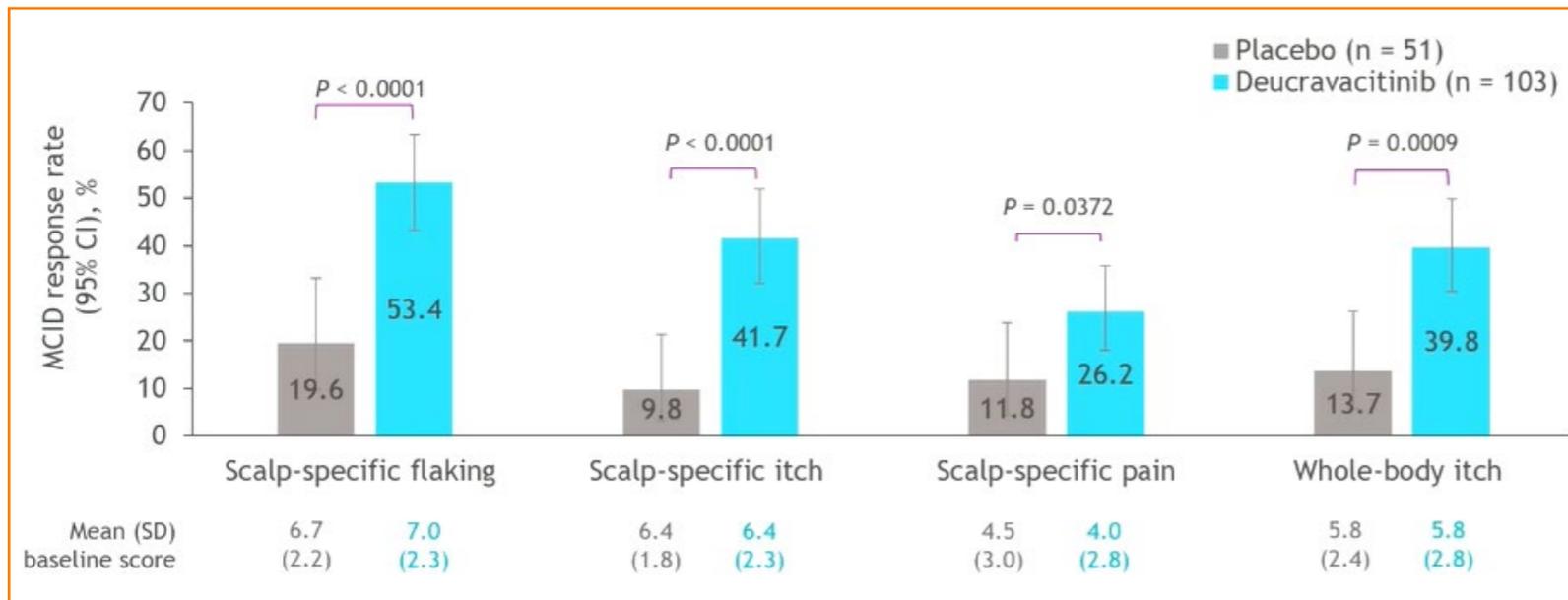


Figura: Tassi di risposta MCID alla settimana 16 (miglioramento di almeno 4 punti)

I dati real-world confermano l'efficacia di deucravacitinib

Un'analisi ad interim del Registry of Psoriasis Health Outcomes: a Longitudinal Real-World Collaboration Study (RePhlect) ha valutato 118 pazienti, 108 dei quali con psoriasi a placche da moderata a grave. RePhlect è uno studio prospettico, osservazionale, real-world su pazienti adulti con psoriasi

diagnosticata da un dermatologo, con un campione stimato di 2.500 pazienti trattati con deucravacitinib in sei Paesi (Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Germania, Giappone e Francia). L'arruolamento studio è cominciato nel Settembre 2023.

Lo studio ha dimostrato che l'efficacia a sei mesi del trattamento continuo con deucravacitinib dei pazienti del registro real-world è risultata coerente con i risultati di efficacia osservati negli studi clinici POETYK PSO nei pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave.

Complessivamente i pazienti hanno ottenuto una riduzione media significativa delle misure di gravità della malattia (il 67,9% ha raggiunto un punteggio PASI ≤ 3 , con una variazione dal basale di -4,1, $p < 0,001$), del punteggio BSA (64,1% dei pazienti ha ottenuto una BSA $\leq 3\%$, con una variazione dal basale di -5,8, $p < 0,001$) e del punteggio dell'Investigator's Global Assessment (IGA) (il 46,8% ha raggiunto un punteggio IGA di 0/1, con una variazione dal basale di -1,2, $p < 0,001$) dal basale al follow-up. Risultati simili sono stati osservati nel sottogruppo di pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave.

Bibliografia

Thaçi D et al. Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with moderate to severe scalp psoriasis: patient-reported outcomes at Week 16 of a phase 3b/4 multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial (PSORIATYK SCALP). Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

Bimekizumab, nuovi dati a 4 anni confermano efficacia nella psoriasi a placche da moderata a grave

Durante il congresso sono stati presentati nuovi importanti dati da analisi post hoc che evidenziano l'efficacia di bimekizumab nel lungo periodo in pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave.

Le valutazioni dei soggetti responder hanno infatti mostrato che circa nove pazienti su dieci trattati con bimekizumab che hanno raggiunto la risposta PASI 90 al primo anno, e oltre sette pazienti su dieci che hanno ottenuto una remissione cutanea completa (PASI 100) nello stesso periodo, hanno mantenuto questa risposta fino al quarto anno.

In una seconda analisi, il passaggio a bimekizumab dei non responder PASI 90 trattati con adalimumab, secukinumab o ustekinumab ha portato la maggior parte dei pazienti (oltre il 70%) a raggiungere e mantenere rapidamente la risposta PASI 90 per un periodo fino a quattro anni, e una larga parte (oltre il 40%) a raggiungere la remissione cutanea completa.

«Data la natura cronica della psoriasi, è di fondamentale importanza valutare la risposta a lungo termine dei trattamenti» ha dichiarato il prof. **Richard Warren**, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust e Università di Manchester, Regno Unito. «Ottenere una pelle completamente libera da lesioni è un obiettivo chiave per le persone affette da psoriasi a placche da moderata a grave, e i risultati presentati all'EADV 2024 hanno mostrato che oltre 7 pazienti su 10 che hanno raggiunto una re-

missione cutanea completa dopo un anno hanno mantenuto questa risposta fino al quarto anno».

Mantenimento della risposta fino a quattro anni

In una analisi post hoc sono stati raggruppati i dati provenienti dai trial di fase III BE VIVID (52 settimane), BE SURE (56 settimane) e BE READY (56 settimane) e la loro estensione in aperto (OLE), BE BRIGHT. I pazienti inclusi sono stati randomizzati a ricevere bimekizumab 320 mg ogni quattro settimane (Q4W)



dott.ssa Nancy Dattola

Psoriasi a placche, nuovi dati fino a 4 anni confermano l'efficacia di bimekizumab

 **GUARDA IL VIDEO**

fino alla settimana 16, poi bimekizumab Q4W o ogni 8 settimane (Q8W) fino all'ingresso nell'OLE. I dati riportati sono per il gruppo combinato di dosi di bimekizumab.

- Dei 771 pazienti inclusi in questo gruppo, l'89,6% (n=691) e il 75,1% (n=579) hanno ottenuto risposte PASI 90 e PASI 100 al primo anno, rispettivamente.
- L'87,9% dei responder PASI 90 al primo anno ha mantenuto la risposta al quarto anno.
- Il 74,2% dei responder PASI 100 al primo anno ha mantenuto la risposta al quarto anno.

«I nuovi dati di BE BRIGHT presentati al congresso, lo studio di estensione dei trial che hanno portato all'approvazione di bimekizumab, hanno mostrato il raggiungimento della risposta stringente PASI 90 da parte di percentuali elevate di pazienti a 4 anni, un dato molto importante di efficacia a lungo termine e di mantenimento di un livello elevato di clearance cutanea, che ci conforta nel trattamento di queste forme di psoriasi cronica a placche» ha commentato a Pharmastar la dr.ssa **Nancy Dattola**, Clinica Dermatologica, Università degli Studi La Sapienza di Roma.

«Inoltre bimekizumab ha ricevuto anche l'approvazione per la gestione dell'artrite psoriasica, un'altra patologia che trattiamo e che riscontriamo comunemente nei nostri ambulatori, a volte in condivisione con i nostri colleghi reumatologi, perché sappiamo bene che la psoriasi non si limita alla cute ma è una patologia sistemica che può interessare le articolazioni» ha aggiunto.

I dati di sicurezza quadriennali su bimekizumab nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave condivisi in precedenza hanno mostrato eventi avversi emergenti dal trattamento coerenti o inferiori con un'esposizione più lunga al farmaco, senza nuovi segnali di sicurezza.

Elevata clearance cutanea con il passaggio a bimekizumab dopo una risposta insufficiente ad altri biologici

I pazienti inclusi in un'altra analisi post hoc presentata al congresso provengono dagli studi BE SURE (bimekizumab vs adalimumab, 56 settimane), BE VIVID (bimekizumab vs ustekinumab, 52 settimane) e BE RADIANT (bimekizumab vs secukinumab, 48 settimane), poi passati alla loro estensione in aperto. Tutti i pazienti hanno ricevuto bimekizumab Q8W dall'OLE.

- Tra i pazienti randomizzati a ricevere adalimumab al basale, il 41,9% (n=54/129) non aveva raggiunto la risposta PASI 90 al momento del passaggio a bimekizumab (settimana 24). Dopo 176 settimane di trattamento con bimekizumab, il 92,2% ha raggiunto il PASI 90 e il 74,4% il PASI 100.
- Tra i pazienti randomizzati a ricevere ustekinumab al basale, il 33,3% (n=44/132) non aveva raggiunto la risposta PASI 90 al momento del passaggio a bimekizumab (settimana 52). Dopo 144 settimane di trattamento con bimekizumab, l'82,0% ha raggiunto il PASI 90 e il 58,8% il PASI 100.
- Tra i pazienti randomizzati a ricevere secukinumab al basale, il 18,5% (n=58/314) non aveva raggiunto la risposta PASI 90 al momento del passaggio a bimekizumab (settimana 48). Dopo 96 settimane di trattamento con bimekizumab, il 71,7% ha raggiunto il PASI 90 e il 39,8% il PASI 100.

Disegno e razionale dello studio BE UNIQUE

Al congresso sono stati anche condivisi i dettagli del trial BE UNIQUE, uno studio multicentrico di fase IIIb in corso progettato per analizzare i cambiamenti molecolari e cellulari associati alla risposta a bimekizumab nei pazienti con psoriasi e artrite psoriasica. L'obiettivo principale è valutare i cambiamenti nei punteggi di espressione genica sulla biopsia della pelle, utilizzando geni preselezionati sulla base del meccanismo d'azione di bimekizumab e delle vie di segnalazione della malattia psoriasica.

Psoriasi, brodalumab efficace indipendentemente dal BMI

Le evidenze supportano una relazione integrata e reciproca tra psoriasi e obesità, mediata dall'interleuchina (IL)-17. Brodalumab, un anticorpo monoclonale umano che blocca il recettore della citochina inibendo le attività biologiche delle isoforme IL-17, ha dimostrato un'elevata efficacia nel ridurre la gravità della patologia cutanea a prescindere dall'indice di massa corporea dei pazienti, secondo quanto riportato in una relazione presentata al congresso.

Tra il 1990 e il 2019 l'incidenza della psoriasi a livello globale è aumentata di oltre il 26% e, in modo simile, la prevalenza mondiale dell'obesità è quasi triplicata tra il 1975 e il 2016, prevalentemente in America e in Europa. L'obesità è stata riconosciuta come un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie infiammatorie e autoimmuni, e una maggiore gravità della psoriasi è associata a una maggiore prevalenza di obesità.

L'aumento del rischio di obesità, definita come un BMI superiore a 30 kg/m², cresce in funzione della gravità della patologia cutanea:

- Psoriasi lieve (superficie cutanea coinvolta, BSA, ≤2%): probabilità del 14% superiori di sviluppare obesità
- Psoriasi moderata (BSA 3-10%) probabilità del 34% superiori di sviluppare obesità
- Psoriasi grave (BSA >10%) probabilità del 66% superiori di sviluppare obesità

L'obesità è un fattore di rischio per l'insorgenza della psoriasi, come dimostrato da numerosi studi osservazionali. Potrebbe essere un fattore sottostante comune che spiega le associazioni

positive tra psoriasi e comorbidità come malattie cardiovascolari, diabete e sindrome metabolica, o, in alternativa, potrebbe essere causalmente correlata all'insorgenza della psoriasi.

Un ampio studio prospettico norvegese (HUNT) con un follow-up fino a 13 anni ha rilevato un'associazione positiva tra sovrappeso e obesità e il rischio di psoriasi. Le persone classificate come obese all'inizio avevano un rischio di psoriasi quasi 2 volte più alto rispetto a quelle normopeso. Anche ulteriori misure di adiposità e distribuzione del grasso, come la circonferenza della vita e il rapporto vita-fianchi, sono risultate positivamente associate al rischio di psoriasi. Inoltre, un aumento di peso di almeno 10 kg nei 10 anni precedenti era



prof. Matteo Megna

Brodalumab efficace nei pazienti con psoriasi e obesità, il target è l'interleuchina 17A

 **GUARDA IL VIDEO**

associato a un rischio sostanzialmente più elevato di psoriasi rispetto al mantenimento di un peso stabile, in particolare tra i soggetti normopeso all'inizio dello studio.

Il potenziale ruolo dell'interleuchina-17

L'interleuchina (IL)-17A potrebbe rappresentare una base fisiopatologica comune sia dell'obesità che della psoriasi, dal momento che vi sono dei percorsi paralleli tra le due patologie. L'espressione della IL-17A risulta infatti aumentata nel grasso, nel siero e nelle placche della psoriasi. Inoltre può stimolare le cellule dendritiche a secernere citochine pro-infiammatorie, che successivamente stimolano la differenziazione delle cellule T naïve in cellule Th17, che secernono IL-17A. La IL-17A induce l'infiammazione cronica osservata nell'obesità, così come l'infiammazione cronica, l'iperplasia epidermica e le placche cutanee osservate nella psoriasi.

Obesità e psoriasi sono collegate da un meccanismo fisiopatologico comune, che è spiegato dall'infiammazione cronica di basso grado. L'obesità non è solo associata a una maggiore incidenza e gravità della psoriasi, ma influenza anche la risposta al trattamento. Dagli studi emerge che l'obesità, attraverso percorsi pro-infiammatori, è un fattore predisponente allo sviluppo della psoriasi e che aggrava la psoriasi esistente.

Come scegliere la terapia più adatta per il paziente giusto?

Nella scelta dei biologici per il trattamento per la psoriasi vi sono diversi fattori da considerare:

- Comorbidità che possono controindicare o richiedere cautela nell'uso di un particolare farmaco
- Presenza di malattie concomitanti che possono trarre beneficio dallo stesso trattamento

- Anamnesi della malattia, trattamenti precedenti, rapida recidiva dopo l'interruzione del trattamento, attività della malattia intermittente o continua
- Gravità, attività e stabilità della malattia
- Richiesta di un trattamento flessibile, che può essere facilmente interrotto e ripreso
- Necessità di risposta rapida

Inoltre l'efficacia delle terapie biologiche può essere influenzata dal BMI. In uno studio multicentrico retrospettivo condotto su 504 pazienti che hanno iniziato una terapia biologica tra gennaio 2006 e dicembre 2009, dopo 12 e 24 settimane la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento del 90% vs basale nello Psoriasis Area and Severity Index (PASI) è stata più alta nei partecipanti con un BMI <30 rispetto a quelli con un BMI ≥30 (54,90% vs 43,45%, p=0,014, alla settimana 12 e 66,84% vs 56,55%, p=0,021, alla settimana 24).

I pazienti obesi (BMI ≥30) avevano inoltre una maggiore probabilità di interrompere la terapia a causa della mancanza o della perdita di efficacia (p=0,0192) rispetto ai non obesi. Un'analisi ha anche evidenziato che il BMI ha influenzato negativamente la drug survival e la risposta clinica dei farmaci biologici nei soggetti psoriasici, ha osservato nella sua relazione il dr. **Matteo Megna**, del Dipartimento di Dermatologia dell'Università di Napoli Federico II.

Brodalumab efficace nella psoriasi indipendentemente dal BMI

Lo studio di real-world LIBERO, prospettico, multicentrico, non interventistico, ha coinvolto 638 adulti con psoriasi a placche trattati con brodalumab 210 mg, un anticorpo monoclonale che si lega con alta affinità al recettore della IL-17A e blocca le attività biologiche delle citochine pro-infiammatorie IL-17A, IL-17F, l'eterodimero IL-17A/F e la IL-25, determinando l'inibizione dell'infiammazione e dei sintomi clinici associati alla psoriasi.

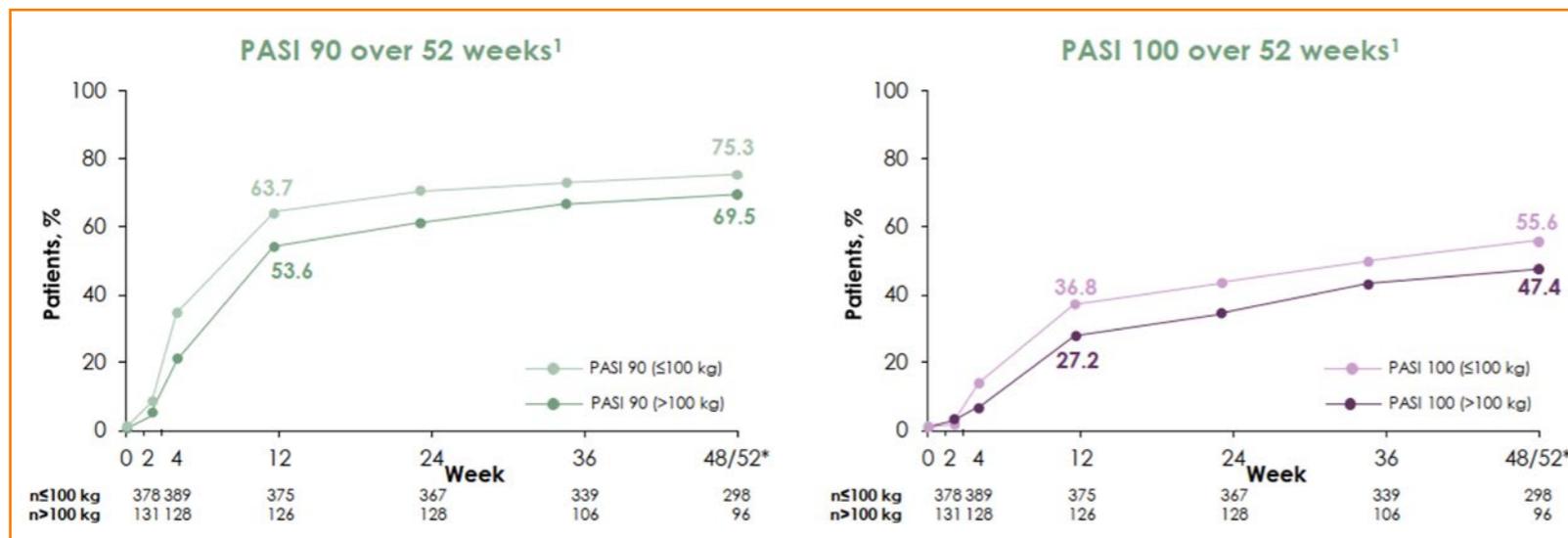


Figura: Risultati PASI con brodalumab stratificati in base al peso del paziente (≤100 kg vs >100 kg) nello studio LIBERO.

Con brodalumab è stato osservato un rapido e sostenuto miglioramento delle risposte PASI 90/100 alla settimana 52, con il 74,0% dei pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario di un punteggio PASI ≤3 alla settimana 12 ($p < 0,0001$) e l'85,5% dei partecipanti che ha raggiunto l'endpoint primario di un punteggio PGA (Physician Global Assessment) di 0/1 (cute libera o quasi libera da lesioni) alla settimana 52 ($p < 0,0001$).

In una analisi dei sottogruppi il farmaco ha evidenziato tassi di risposta comparabili nei pazienti con peso inferiore o superiore ai 100 kg nell'arco di 52 settimane. I tassi di risposta medi PASI 90/100 hanno mostrato un miglioramento rapido e sostenuto nel corso dello studio, con risposte medie PASI leggermente inferiori nel gruppo >100 kg fino alla settimana 24.

In una analisi post-hoc degli studi AMAGINE-2 e AMAGINE-3 i pazienti sono stati divisi in base allo stato del BMI e brodalumab ha mostrato efficacia e sicurezza comparabili nei partecipanti con BMI inferiore o superiore a 30 kg/m².

AMAGINE-2 e 3 erano trial di fase III, prospettici, multicentrici, controllati con placebo e comparatore attivo, nei quali i pa-

zienti con psoriasi da moderata a grave sono stati randomizzati a ricevere brodalumab, ustekinumab o placebo per una fase di induzione di 12 settimane. Alla settimana 12 i soggetti trattati con brodalumab e ustekinumab durante la fase di induzione hanno mantenuto la terapia assegnata, mentre quelli che hanno ricevuto placebo sono passati a brodalumab.

In totale 281 pazienti su 687 (40,9%) erano obesi. La clearance cutanea è risultata comparabile nei sottogruppi di BMI nei soggetti trattati con brodalumab, con tas-

si di risposta PASI 100 nei soggetti non obesi e obesi alla settimana 12 rispettivamente del 54,1% e del 49,5% e alla settimana 52 rispettivamente del 72,6% e del 64,8%.

Conclusioni:

Le evidenze supportano una relazione integrata e reciproca tra psoriasi e obesità, mediata dalla IL-17, che perpetua un ciclo di feedback positivo che esacerba lo stato infiammatorio in entrambe le condizioni.

I risultati della sottoanalisi dello studio LIBERO indicano che il brodalumab può rappresentare un'opzione di trattamento adatta per i pazienti con psoriasi, indipendentemente dal peso corporeo.

Bibliografia

Megna M. A double burden: How can we optimize the treatment of patients with plaque psoriasis living with overweight/obesity? Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

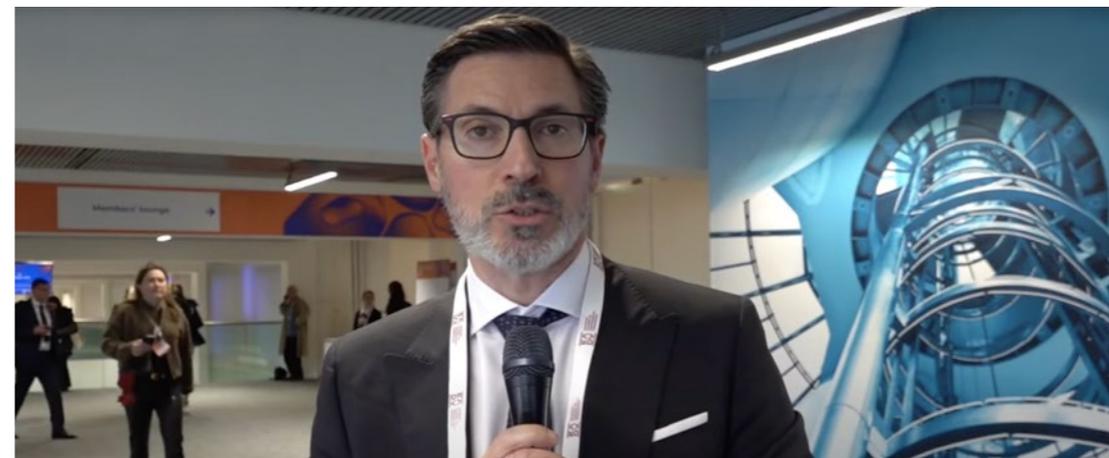
Bimekizumab, risposta consistente nell'artrite psoriasica anche nei pazienti più difficili da trattare

Nel trattamento degli adulti affetti da artrite psoriasica la doppia inibizione dell'interleuchina 17A/F con bimekizumab ha mostrato una risposta consistente sia nei pazienti naïve ai biologici che in quelli che hanno fallito la terapia anti-TNF. L'esperienza della pratica clinica reale conferma i risultati mostrati dagli studi clinici.

Il 30% dei pazienti con psoriasi può sviluppare l'artrite psoriasica nel corso della vita e nell'84% dei soggetti con entrambe le patologie la prima precede l'insorgenza della seconda. Punta-re a obiettivi di trattamento elevati e a un riconoscimento precoce dell'artrite psoriasica nei pazienti affetti da psoriasi può consentire ai dermatologi di rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita complessiva

«Credo che noi dermatologi giochiamo un ruolo molto importante nello screening, nel trattamento iniziale e nella gestione dell'artrite psoriasica. Cinque anni è il ritardo diagnostico medio per i pazienti con artrite psoriasica, e un ritardo nell'inizio del trattamento può comportare danni articolari irreversibili con conseguente limitazione nelle attività quotidiane e riduzione della qualità della vita» ha esordito il relatore prof. **Paolo Gisondi** dell'Università degli Studi di Verona. «Questo è il valore della nostra missione: essere una sorta di sentinelle per rilevare precocemente l'artrite psoriasica».

L'ACR50 è una valutazione dell'attività della malattia nell'artrite psoriasica, che significa un miglioramento di almeno il 50% sia nel conteggio delle articolazioni dolenti che in quello delle articolazioni gonfie, oltre a un miglioramento in tre di cinque punteggi di valutazione individuale, ovvero punteggio VAS del dolore del paziente, valutazione globale del medico, valutazione globale del paziente, misura della disabilità e livello della proteina C-reattiva di fase acuta. Raggiungere gli obiettivi di trattamento ACR50 porta a un maggiore beneficio per la qualità della vita dei pazienti.



prof. Paolo Gisondi

Psoriasi e artrite psoriasica, importanza di colpire l'interleuchina 17A e 17F

 **GUARDA IL VIDEO**

Valutazione di efficacia e sicurezza di bimekizumab nell'artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di bimekizumab nell'artrite psoriasica sono state valutate negli studi BE OPTIMAL e BE COMPLETE. Il primo ha incluso pazienti bio-naïve mentre in BE COMPLETE sono stati arruolati pazienti che avevano fallito la terapia con gli inibitori del TNF, una popolazione quindi più difficile da trattare.

Bimekizumab è stato somministrato alla dose di 160 mg ogni quattro settimane, un dosaggio che differisce da quanto previsto per la psoriasi (320 mg). L'endpoint primario era la risposta ACR50 alla settimana 16, un obiettivo che differisce in misura significativa dall'endpoint primario ACR20 utilizzato

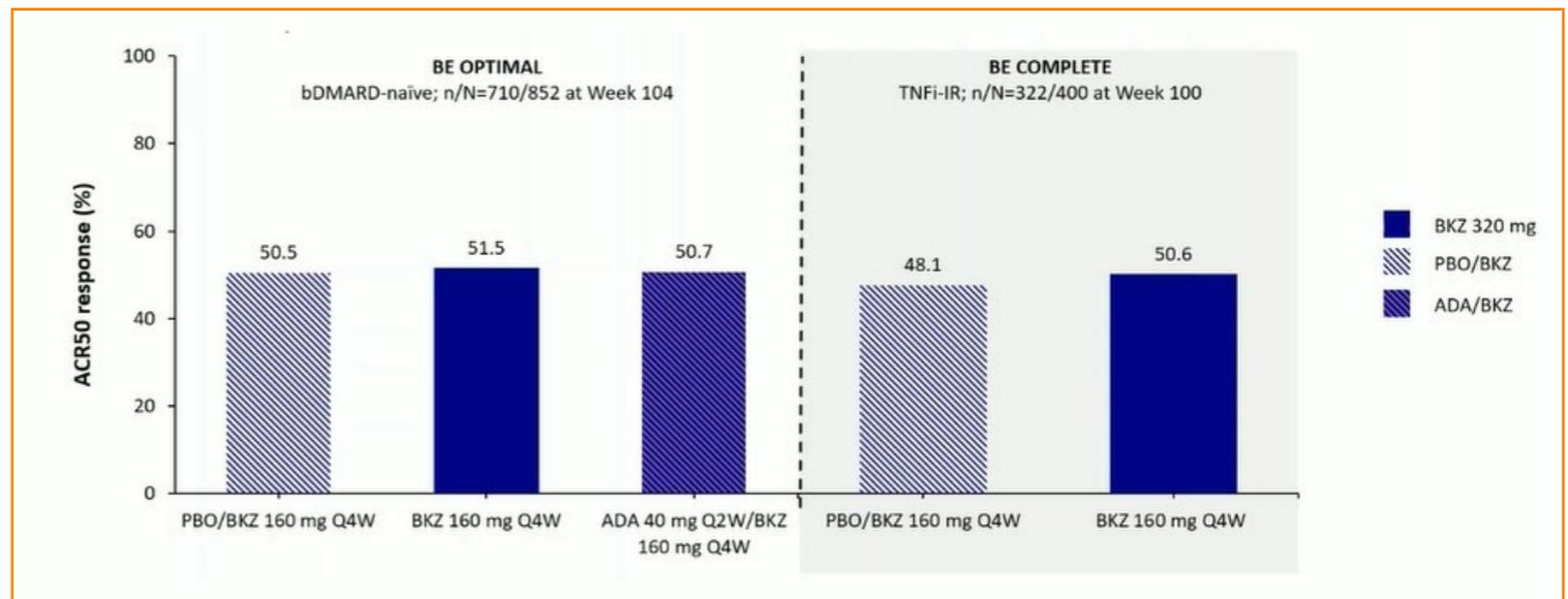


Figura: Risposta ACR50 alle settimane 104/100 negli studi BE OPTIMAL e BE COMPLETE.

con altri farmaci che inibiscono le interleuchine valutati nel trattamento dell'artrite psoriasica.

Risposta consistente di bimekizumab nell'artrite psoriasica

La risposta ACR50 è stata raggiunta dal 43% e dal 44% dei pazienti alla settimana 16 rispettivamente nei due studi, mentre la risposta PASI 100 dal 59%. Con bimekizumab inoltre la maggior parte dei pazienti responder ha mantenuto la risposta ACR50 alle settimane 104/100 nei due studi.

«Confrontando i risultati degli studi BE OPTIMAL e BE COMPLETE si osserva una coerenza nella percentuale di pazienti che raggiungono una risposta ACR50, il che significa che il farmaco è ugualmente efficace nei pazienti bio-naïve e in quelli che hanno fallito la terapia con TNF inibitori, più difficili da trattare» ha commentato Gisondi.

La maggior parte dei pazienti trattati con bimekizumab ha raggiunto un conteggio delle articolazioni gonfie pari a zero in 52 settimane, indipendentemente dal fatto che avessero ricevuto



dott. Emanuele Trovato

Bimekizumab, meccanismo innovativo per la gestione della psoriasi e dell'artrite psoriasica

GUARDA IL VIDEO

un trattamento biologico precedente, anche in questo caso con risultati coerenti nei due studi. Inoltre nella gran parte dei soggetti in trattamento è stato rilevato un cambiamento minimo nella progressione radiografica della malattia dalla settimana 16 alla settimana 52.

Bimekizumab è risultato generalmente ben tollerato nei trial clinici di fase II e III condotti nell'artrite psoriasica. Gli eventi avversi osservati più frequentemente sono stati nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori e candidosi orale.

L'esperienza real-world dell'Università di Verona

«Per dare un'idea di quanto possa essere efficace bimekizumab nei nostri pazienti, vi presento il caso di un soggetto di 54 anni, con peso di 154 kg e indice di massa corporea (BMI) di 35 associato a sindrome metabolica, diabete, ipertensione, storia familiare di diabete e cardiopatia ischemica. Il paziente soffre anche di psoriasi con un importante coinvolgimento della schiena e degli arti superiori e inferiori. Il punteggio PASI è 38, il BSA è compreso tra 40 e 60 e le lesioni sono caratterizzate da intensa infiltrazione e desquamazione» ha spiegato Gisondi.

Il paziente presenta anche artrite psoriasica clinicamente evidente, con gonfiore ed eritema del terzo dito della mano destra, impedimento funzionale e dolore diffuso alle mani e ai piedi. È visibile anche la psoriasi ungueale, con la lamina ungueale gialla e distrofica.

A causa della presenza di psoriasi grave, il trattamento con bimekizumab è stato iniziato alle dosi raccomandate per il trattamento della psoriasi, ovvero 320 mg ogni quattro settimane. Dopo 8 settimane è stata osservata una differenza significativa

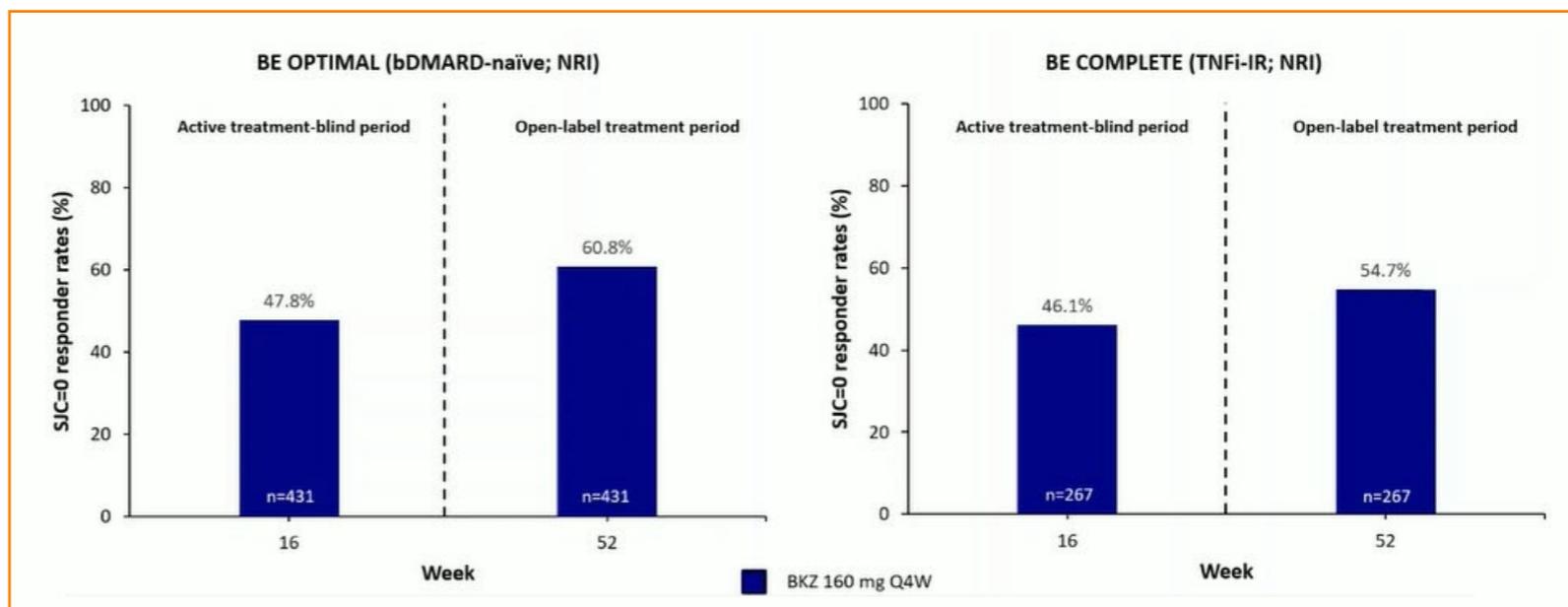


Figura: Conta delle articolazioni gonfie (SJC) pari a 0 a 16 e 52 settimane.

nell'aspetto delle lesioni cutanee, un risultato visibile anche a livello degli arti inferiori e dell'addome, con una riduzione significativa del punteggio PASI. Dopo 6 mesi il paziente ha mostrato un miglioramento visibile e clinicamente evidente dell'interessamento ungueale e articolare. La lamina ungueale è migliorata, il gonfiore si è ridotto in misura significativa ed è migliorata anche l'estensione della cute interessata dalla malattia.

«I dermatologi sono in una posizione privilegiata per identificare precocemente l'artrite psoriasica nei loro pazienti, evitando ritardi nella diagnosi che possono portare a danni articolari irreversibili» ha concluso il relatore. «Bimekizumab è una recente aggiunta terapeutica per i pazienti adulti con artrite psoriasica, che dimostra una risposta consistente tanto nei soggetti naïve ai biologici quanto in quelli che hanno fallito la terapia con TNF inibitori valutata tramite ACR50 alla settimana 104 e 100. I risultati osservati negli studi clinici sull'artrite psoriasica sono stati replicati nella pratica clinica, inclusa la mia».

Bibliografia

Gisondi P. Experience with bimekizumab in psoriatic arthritis. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

DERMATITE ATOPICA

Nella dermatite atopica abrocitinib riduce prurito e dolore cutaneo dopo soli due giorni di terapia

Dermatite atopica, profilo rischio-beneficio favorevole di upadacitinib fino a 5 anni di trattamento

Dermatite atopica nei bambini, efficacia sostenuta di dupilumab fino a 2 anni di trattamento

Controllo stabile a lungo termine della dermatite atopica da moderata a grave con tralokinumab

Dermatite atopica, profilo di sicurezza di baricitinib coerente fino a 4,6 anni di esposizione

Tralokinumab migliora gravità della dermatite atopica ed esiti riportati dai pazienti nella real life

Upadacitinib: nuovi risultati di efficacia nella dermatite atopica con coinvolgimento testa e collo

Con tralokinumab miglioramenti sostenuti della dermatite atopica anche a livello di testa e collo

Dermatite atopica, upadacitinib consente di raggiungere obiettivi di trattamento elevati nella pratica clinica reale

Dermatite atopica, nel lungo termine abrocitinib mostra sicurezza soddisfacente ed efficacia costante nel tempo

Dermatite atopica, buona tollerabilità di abrocitinib fino a 4 anni di esposizione

Dermatite atopica, upadacitinib superiore al biologico di riferimento nel ridurre drasticamente gravità della malattia e prurito

Il beneficio di upadacitinib sui sintomi della dermatite atopica si mantiene fino quasi tre anni trattamento

Dermatite atopica, abrocitinib efficace nel lungo termine anche con precedente esposizione sistemica

Dermatite atopica, con abrocitinib più pazienti senza lesioni e prurito rispetto al biologico di riferimento



Nella dermatite atopica abrocitinib riduce prurito e dolore cutaneo dopo soli due giorni di terapia

Nei pazienti affetti da dermatite atopica abrocitinib ha fornito sollievo dal prurito e dal dolore cutaneo già dopo 2 giorni dall'inizio del trattamento, che ha continuato ad aumentare fino al giorno 15 in modo dose-dipendente, con risultati clinicamente significativi in percentuali di pazienti più elevate rispetto a dupilumab. È quanto emerso da un'analisi post hoc degli studi di fase III JADE COMPARE e JADE DARE presentata al congresso.

Nei pazienti con dermatite atopica i sintomi di prurito e dolore cutaneo sono comuni e fastidiosi, e un rapido sollievo dal prurito e il miglioramento del dolore cutaneo sono dei fattori critici quando viene valutata la risposta al trattamento. Abrocitinib, un inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1) in monosomministrazione giornaliera, ha consentito di migliorare in modo clinicamente significativo entrambi i sintomi nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave nel programma clinico JADE.

Valutazione delle risposte precoci a prurito e dolore cutaneo

Nell'analisi post hoc presentata al congresso sono state valutate le risposte precoci al prurito e al dolore cutaneo dal giorno 2 al giorno 15 di trattamento con abrocitinib rispetto a dupilumab. Sono stati coinvolti i pazienti adulti che hanno ricevuto abrocitinib orale (200 o 100 mg) una volta al giorno, dupilumab sottocutaneo 300 mg una volta ogni 2 settimane (dopo una dose di

carico di 600 mg) oppure placebo in combinazione con la terapia topica nello studio di fase III JADE COMPARE e i pazienti che hanno ricevuto abrocitinib 200 mg una volta al giorno o dupilumab 300 mg ogni 2 settimane nello studio di fase III JADE DARE.

La risposta al prurito è stata valutata utilizzando la Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS). Nel trial JADE COMPARE i partecipanti hanno valutato quotidianamente il dolore utilizzando la scala di valutazione numerica del dolore cutaneo (NRS) presente nel tool Pruritus and Symptoms Assessment



Dott.ssa Francesca Romano

Dermatite atopica e alopecia areata, l'esperienza pratica italiana con farmaci innovativi

 **GUARDA IL VIDEO**

for Atopic Dermatitis (PSAAD), che chiede ai pazienti di indicare il livello di dolore cutaneo su una scala a 10 punti dove 0 corrisponde all'assenza di dolore e 10 a un dolore estremo.

Le risposte individuali o combinate al prurito e al dolore cutaneo sono state valutate dal giorno 2 al giorno 15 di trattamento. Nello studio JADE DARE la risposta precoce al dolore cutaneo non è stata valutata, mentre la risposta al prurito, in termini di percentuali di pazienti che hanno ottenuto un punteggio <2 nella scala PP-NRS o nei punteggi medi PP-NRS, è stata invece misurata ed è inclusa nell'analisi.

Sollievo da prurito e dolore precoce e in più pazienti rispetto a dupilumab

Già dal giorno 2 di JADE COMPARE le percentuali di pazienti con un miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale sia nel PP-NRS che nel PSAAD NRS del dolore cutaneo erano numericamente più elevate con abrocitinib 200 mg (6%) e abrocitinib 100 mg (4%) rispetto a dupilumab (0%) ed erano simili al placebo (4%). Queste risposte hanno continuato ad aumentare fino al giorno 15 (49% con abrocitinib 200 mg e 31% con abrocitinib 100 mg in confronto al 26% con dupilumab o al 12% con il placebo) e dopo 4 settimane.

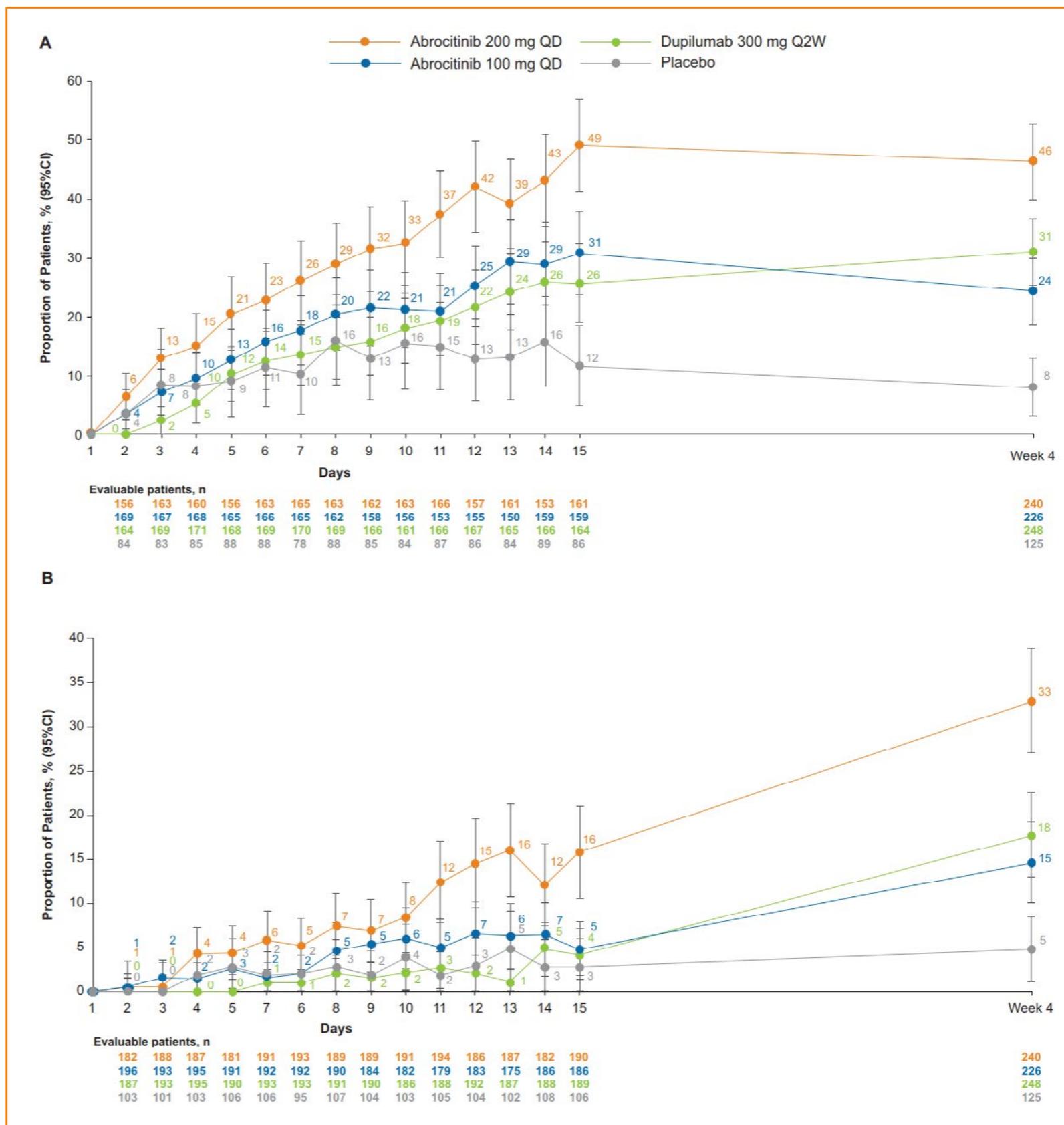


Figura: Percentuali di pazienti con riduzione del prurito di almeno 4 punti dal basale (A) e con punteggi <2 nelle scale PP-NRS e PSAAD NRS del dolore cutaneo in JADE COMPARE.

Sono state osservate tendenze simili per le percentuali di pazienti che hanno ottenuto una riduzione molto elevata (punteggi <2) dei due sintomi valutati sia nella scala PP-NRS (assenza di prurito) che nella scala PSAAD NRS del dolore cutaneo.

Le risposte individuali al prurito o al dolore cutaneo sono state numericamente maggiori con abrocitinib 200 mg e abrocitinib 100 mg rispetto a dupilumab o placebo già dal giorno 2:

- assenza di prurito: 0,5% con abrocitinib 200 mg e 0,5% con abrocitinib 100 mg vs 0% con dupilumab o 0% con il placebo
- miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale nella scala del dolore cutaneo PSAAD NRS: rispettivamente 13% e 8% vs 5% o 7%
- punteggio <2 nella scala del dolore cutaneo PSAAD NRS: rispettivamente 8% e 5% vs 2% o 4%

Queste risposte sono aumentate fino al giorno 15:

- assenza di prurito: rispettivamente 16% e 8% vs 5% o 3%
- miglioramento ≥ 4 punti rispetto al basale nella scala del dolore cutaneo PSAAD NRS: rispettivamente 58% e 47% vs 40% o 23%
- punteggio <2 nella scala del dolore cutaneo PSAAD NRS: rispettivamente 42% e 28% vs 25% o 11%

Tendenze simili sono state osservate per la risposta al prurito con abrocitinib rispetto a dupilumab nello studio JADE DARE.

In sintesi:

Abrocitinib ha fornito sollievo nei sintomi di prurito e dolore cutaneo valutati singolarmente o come endpoint combinato

Le risposte combinate di prurito e dolore cutaneo con abrocitinib 200 mg e 100 mg sono state osservate già dal giorno 2 dopo l'inizio del trattamento e spesso hanno continuato ad aumentare fino alla settimana 4 in modo dose-dipendente

In modo simile ai risultati precedenti sull'effetto di abrocitinib su prurito e dolore cutaneo, una percentuale numericamente maggiore di pazienti ha ottenuto soglie clinicamente significative o elevate di sollievo da prurito e dolore cutaneo con abrocitinib 200 mg rispetto a dupilumab fino alla settimana 4, mentre le risposte con abrocitinib 100 mg sono state generalmente paragonabili a dupilumab

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con abrocitinib 200 mg ha raggiunto una risposta di efficacia.

Bibliografia

Bewley A et al. Early Itch and Skin Pain Responses With Abrocitinib and Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Phase 3 JADE COMPARE and JADE DARE Trials. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Dermatite atopica, profilo rischio-beneficio favorevole di upadacitinib fino a 5 anni di trattamento

Nei pazienti adulti e adolescenti affetti da dermatite atopica da moderata a grave, il trattamento con upadacitinib fino a 5 anni ha mostrato un favorevole profilo rischio-beneficio, con tassi ridotti di eventi avversi di particolare interesse e senza nuovi segnali di sicurezza, come emerso da un'analisi integrata che ha incluso fino a 7.000 anni-paziente di esposizione al farmaco.

«Molte delle domande dei medici riguardo all'utilizzo dei JAK inibitori sono relative al loro profilo di sicurezza» ha esordito il relatore **Christopher Bunick** della Yale University, Department of Dermatology and Program in Translational Biomedicine, New Haven, Connecticut, USA. «Con 5 anni di follow-up, quello che esamineremo è il più lungo studio di sicurezza condotto fino a oggi su questi farmaci nel trattamento della dermatite atopica».

Upadacitinib è un inibitore orale selettivo e reversibile della Janus chinasi 1 (JAK1) approvato in diversi Paesi per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti e negli adolescenti.

Valutazione della sicurezza a lungo termine di upadacitinib

L'analisi presentata al congresso ha analizzato la sicurezza a lungo termine di upadacitinib fino a 5 anni di utilizzo, sulla base dei risultati dei dati integrati degli studi globali Measure

Up 1, Measure Up 2 e AD Up di fase III in corso, randomizzati, controllati con placebo, multicentrici, che valutano la sicurezza e l'efficacia di upadacitinib 15 mg e 30 mg in adolescenti e adulti con dermatite atopica da moderata a grave.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere upadacitinib orale 15 mg, 30 mg o placebo una volta al giorno da solo (Measure Up 1 e 2) o con corticosteroidi topici concomitanti (AD Up). Alla settimana 16, i partecipanti trattati con upadacitinib durante il periodo in doppio cieco hanno conti-



prof.ssa Anna Balato

Dermatite atopica, i dati a 5 anni su upadacitinib nel confermano la sicurezza

 **GUARDA IL VIDEO**

nuato il trattamento assegnato nel periodo di estensione in cieco (AD Up), mentre quelli sottoposti a placebo sono stati nuovamente randomizzati a ricevere uno dei due dosaggi di upadacitinib nel periodo di estensione in cieco (trattamento con upadacitinib fino a 260 settimane).

Profilo rischio-beneficio favorevole fino a 5 anni di esposizione al farmaco

L'analisi integrata ha coinvolto un totale di 2.683 pazienti (2.154 adulti e 529 adolescenti) che hanno ricevuto almeno una dose di upadacitinib. Gli eventi avversi di particolare interesse (AESI) emergenti dal trattamento sono stati analizzati come tassi aggiustati per l'esposizione per 100 anni-paziente (PY) per l'intero periodo di trattamento, in modo da uniformare durate del follow-up potenzialmente differenti.

I tassi di AESI per upadacitinib erano simili nell'analisi a 1 anno e fino a 5 anni per:

- infezioni gravi: 15 mg 2,3 (1 anno) e 2,2 (5 anni), 30 mg 2,8 (1 anno) e 2,6 (5 anni)
- infezioni opportunistiche: 15 mg 1,6 (1 anno) e 1,7 (5 anni), 30 mg 1,9 (1 anno) e 2,2 (5 anni)
- tubercolosi attiva: <0,1 in entrambi i punti temporali per entrambe le dosi
- herpes zoster: 15 mg 3,5 (1 anno) e 3,1 (5 anni), 30 mg 5,2 (1 anno) e 5,5 (5 anni)
- cancro della pelle non melanoma (NMSC): 15 mg 0,3 (1 anno) e 0,4 (5 anni), 30 mg 0,4 (1 anno) e 0,3 (5 anni)
- neoplasie escluso NMSC: 15 mg 0,1 (1 anno) e 0,3 (5 anni), 30 mg 0,5 (1 anno) e 0,4 (5 anni)
- perforazioni gastrointestinali: 15 mg 0 in entrambi i punti temporali, 30 mg 0 (1 anno) e <0,1 (5 anni)
- eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE): 15 mg 0,1 (1 anno) e 0,2 (5 anni), 30 mg <0,1 in entrambi i punti temporali

	~1 Year		Up to 5 Years	
	UPA 15 mg (N=1239) PY=1373.4	UPA 30 mg (N=1246) PY=1414.2	UPA 15 mg (N=1337) PY=3823.0	UPA 30 mg (N=1346) PY=4076.9
Treatment-Emergent AE of Special Interest	Events per 100 Patient-Years (E/100 PY)			
Serious Infections	2.3	2.8	2.2	2.6
Opportunistic Infections ¹	1.6	1.9	1.7	2.2
Eczema Herpeticum	1.6	1.8	1.5	2.0
Active Tuberculosis	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Herpes Zoster	3.5	5.2	3.1	5.5
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) ²	0.3	0.4	0.4	0.3
Malignancy Excluding NMSC ²	0.1	0.5	0.3	0.4
Lymphoma ²	0	<0.1	<0.1	<0.1
Gastrointestinal Perforations ³	0	0	0	<0.1
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) ^{2,3}	0.1	<0.1	0.2	<0.1
Venous Thromboembolic Events (VTE) ^{2,3}	<0.1	<0.1	0.1	0.1

Figura: Tassi di AESI per tutti i pazienti dopo circa 1 anno e dopo 5 anni di trattamento con upadacitinib.

- eventi tromboembolici venosi (TEV): <0,1 per entrambe le dosi a 1 anno e 0,1 per entrambe le dosi a 5 anni.
- tassi di eventi avversi che hanno portato al decesso: 15 mg 0 (1 anno) e <0,1 (5 anni), 30 mg <0,1 in entrambi i punti temporali.

I tassi di infezione grave in entrambi i punti temporali e con entrambe le dosi sono rimasti bassi (<3,0 E/100PY). Upadacitinib è stato ben tollerato sia dagli adulti che dagli adolescenti.

«L'evento avverso più frequente è stato l'herpes zoster» ha sottolineato Brunick. «Avendo in mente questo, nell'utilizzare upadacitinib sarebbe sufficiente far vaccinare i pazienti per eliminare il rischio di questo effetto collaterale».

«Un aspetto fondamentale da considerare è che, dal confronto con i tassi di incidenza di malignità (escluso NMSC), MACE e TEV nei soggetti con dermatite atopica non trattati con upadacitinib e nella popolazione generale, appare evidente come l'esposizione al farmaco non aumenti il rischio di sviluppare tali condizioni rispetto al non utilizzo» ha evidenziato il relatore.

	UPA 15 mg N=1337 Incidence Rate Per 100 PY (95%CI)	UPA 30 mg N=1346 Incidence Rate Per 100 PY (95%CI)
Malignancy (excluding NMSC)	0.3 (0.1, 0.5)	0.4 (0.2, 0.7)
MACE (adjudicated)	0.2 (0.1, 0.3)	<0.1 (0.0, 0.2)
VTE (adjudicated)	0.1 (0.0, 0.3)	0.1 (0.1, 0.3)

Event	Patient Population (N)	Incidence Rate per 100 PY (95% CI)
Malignancy (excluding NMSC)	UK patients of all ages with AD (mild-severe) ^{1,2} (N=66,258)	0.33 (0.30, 0.36)
	US general population ³	0.45 (0.45, 0.45)
MACE	All Danish citizens 15 years or older with moderate/severe AD ^{1,2} (N=2527)	0.63 (0.51-0.78)
VTE	US adults (≥18 years old) with moderate/severe AD ^{3,3} (N=113,927)	0.31 (0.29, 0.34)

Figura: Incidenza a lungo termine aggiustata per l'esposizione (n/100 PY) per malignità (escluso NMSC), MACE e VTE in pazienti con dermatite atopica trattati con upadacitinib fino a 5 anni confrontata con la stima di incidenza dei medesimi eventi avversi nei soggetti con dermatite atopica non esposti al farmaco e nella popolazione generale.

«Questi dati ci dicono che con upadacitinib l'incidenza di tali condizioni è addirittura inferiore, un concetto da tenere ben

presente quando si parla di sicurezza dei JAK inibitori, che oggi risultano essere molto più sicuri rispetto a quanto potessimo sperare dopo il primo lancio» ha aggiunto. «Ma non solo. Per via del loro effetto inibitorio duraturo su una serie di percorsi sistemici, in base a questi dati possiamo spingerci ad affermare che hanno un effetto protettivo sul sistema cardiovascolare».

In sintesi, l'analisi integrata dei dati di sicurezza a lungo termine fino a 5 anni indica che i tassi di AESI sono rimasti bassi durante il trattamento con upadacitinib 15 mg o 30 mg negli adulti e negli adolescenti con dermatite atopica da moderata a grave, senza nuovi rischi per la sicurezza. Questi risultati supportano ulteriormente un profilo rischio-beneficio favorevole di upadacitinib nel trattamento di queste popolazioni di pazienti fino a 5 anni di trattamento, inclusi oltre 7.000 anni di esposizione del paziente.

Bibliografia

Bunick C et al. Long-term 5-year safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: An integrated analysis including over 7000 patient-years of exposure. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

Dermatite atopica nei bambini, efficacia sostenuta di dupilumab fino a 2 anni di trattamento

Nei bambini piccoli con dermatite atopica da moderata a grave il trattamento fino a 2 anni con dupilumab si è dimostrato efficace nel ridurre la gravità della patologia e le lesioni cutanee in una larga percentuale di pazienti, con risultati di sicurezza in linea con il profilo noto del farmaco. È quanto emerge da un'analisi dell'estensione a lungo termine degli studi pediatrici condotti con dupilumab.

La dermatite atopica è una patologia cutanea infiammatoria cronica che si manifesta tipicamente nella prima infanzia e può precedere lo sviluppo di altri disturbi atopici come asma, rinite allergica e allergie alimentari. Si manifesta più frequentemente tra i 3 e i 6 mesi di età e circa il 60% dei bambini che ne soffrono presentano i sintomi nei primi 12 mesi di vita.

La valutazione della prevalenza della dermatite atopica è penalizzata da diversi fattori, tra cui la mancanza di test diagnostici oggettivi, un numero limitato di biomarcatori ampiamente accettati e la sua natura recidivante, che comportano stime differenti nella popolazione adulta. Nell'ambito dell'assistenza primaria negli Stati Uniti, uno studio trasversale ha riportato una prevalenza della malattia del 24% tra i pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 5 anni, che variava dal 15% nei bambini con meno di 1 anno al 38% in quelli di 4-5 anni.

«Dupilumab occupa un ruolo molto importante nella dermatite atopica, il cui scenario è completamente cambiato negli ultimi anni. In passato si riteneva che dipendesse da una disfunzione della barriera cutanea, che fosse appannaggio solo dell'età pediatrica e che nella maggior parte dei casi potesse andare incontro a guarigione verso l'adolescenza» ha spiegato a Pharmastar la dott.ssa **Iria Neri**, responsabile dell'Ambulatorio di Dermatologia Pediatrica e Malattie Rare presso la Cli-



prof.ssa Iria Neri

Dermatite atopica nei bambini, efficacia e sicurezza di dupilumab fino a 2 anni

 **GUARDA IL VIDEO**

nica Dermatologica dell'Università di Bologna. «Oggi sappiamo che la disregolazione immunitaria è un elemento cruciale nella patogenesi della malattia e il momento patogenetico che la lega ad altre patologie di tipo allergico come l'asma, la rinite e l'allergia alimentare nella cosiddetta marcia atopica».

«Oggi disponiamo di diversi nuovi farmaci che rappresentano una vera rivoluzione terapeutica e in particolare dupilumab, l'unico fino a oggi approvato per gli adolescenti, nei bambini a partire dai 6 anni di età e di recente autorizzato dall'Ema ma non ancora da AIFA nella fascia di età dei più piccoli, dai 6 mesi ai 5 anni» ha aggiunto.

Così come ricerche precedenti sul trattamento continuo a lungo termine con dupilumab negli adulti con dermatite atopica moderata a grave hanno dimostrato un'efficacia sostenuta, sono necessari studi per definire la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del farmaco nei bambini, ha affermato la relatrice **Amy Paller** della Northwestern University Feinberg School of Medicine e dell'Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital di Chicago, Illinois.

Valutazione dell'effetto di dupilumab nei bambini più piccoli con dermatite atopica

L'analisi presentata al congresso ha valutato l'impatto del trattamento fino a 2 anni con dupilumab e corticosteroidi topici a bassa potenza sulle misure di efficacia e sicurezza nei bambini di età

compresa tra 6 mesi e 5 anni affetti da dermatite atopica da moderata a grave.

I giovani pazienti che avevano partecipato a precedenti studi pediatrici su dupilumab nella dermatite atopica sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto (OLE) di fase III, nel quale hanno ricevuto dupilumab sottocutaneo ogni 4 settimane alla dose di 200 mg in caso di peso compreso tra 5 e <15 kg, o alla dose di 300 mg con un peso compreso tra 15 e <30 kg. Era consentito il ricorso ai trattamenti topici.

I risultati di efficacia valutati includono la percentuale di pazienti che con un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dell'Eczema Area and Severity Index (EASI 75) e la percentuale di quanti hanno raggiunto un pun-

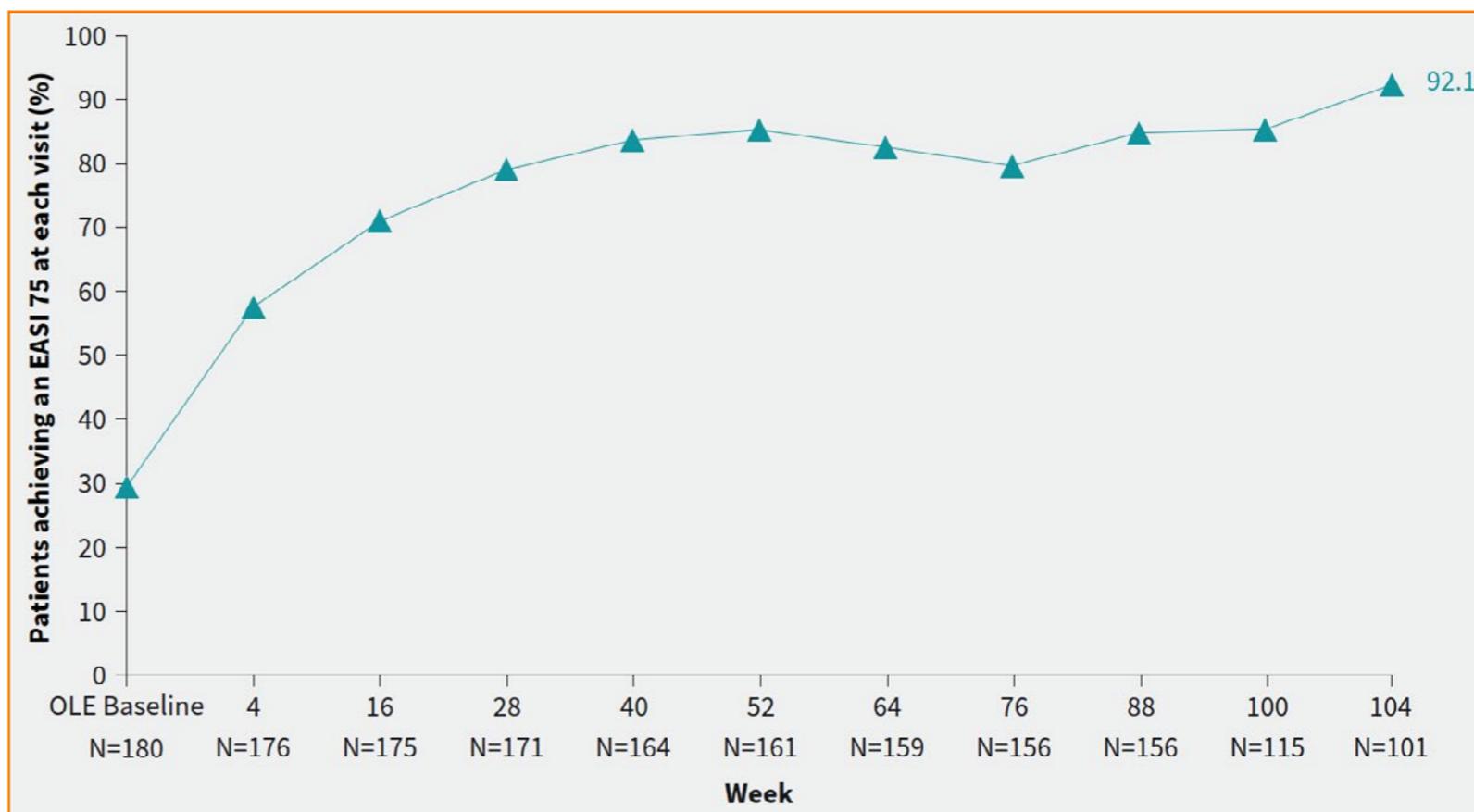


Figura: Percentuale di pazienti con risposta EASI 75 a ogni visita.

teggio nell'Investigator Global Assessment (IGA) di 0/1 (cute libera o quasi libera da lesioni) dal basale dello studio di estensione fino a 2 anni. È stata valutata anche la sicurezza.

Riduzione della gravità della malattia e delle lesioni cutanee in un'ampia percentuale di pazienti

Nella coorte da 6 mesi a 5 anni è stato incluso un totale di 180 pazienti, con età media al basale OLE di 3,9 anni e una durata media della malattia di 3,5 anni.

Al basale OLE il 29,4% dei pazienti aveva ottenuto la risposta EASI 75, una percentuale cresciuta all'85,1% dopo 52 settimane e al 92,1% a 104 settimane. Analogamente, il 12,8% dei pazienti aveva raggiunto il punteggio IGA 0/1 al basale OLE, quota che è aumentata al 36,0% alla settimana 52 e al 40,6% alla settimana 104.

«Dupilumab libera rapidamente la pelle dei pazienti più giovani dall'infiammazione e soprattutto elimina il prurito, che è un elemento estremamente importante e disturbante perché i bambini non dormono e hanno sonnolenza durante il giorno» ha osservato la dott.ssa Neri. «Questo condiziona anche la famiglia, che deve seguire il bambino che non dorme di notte e che ha necessità di continue attenzioni durante la giornata, con un conseguente impatto notevole sulla qualità di vita».

«Con dupilumab il controllo è estremamente rapido e si mantiene nel tempo, inoltre è un farmaco tranquillo che non necessita di esami di laboratorio» ha continuato. «Non è un immuno-

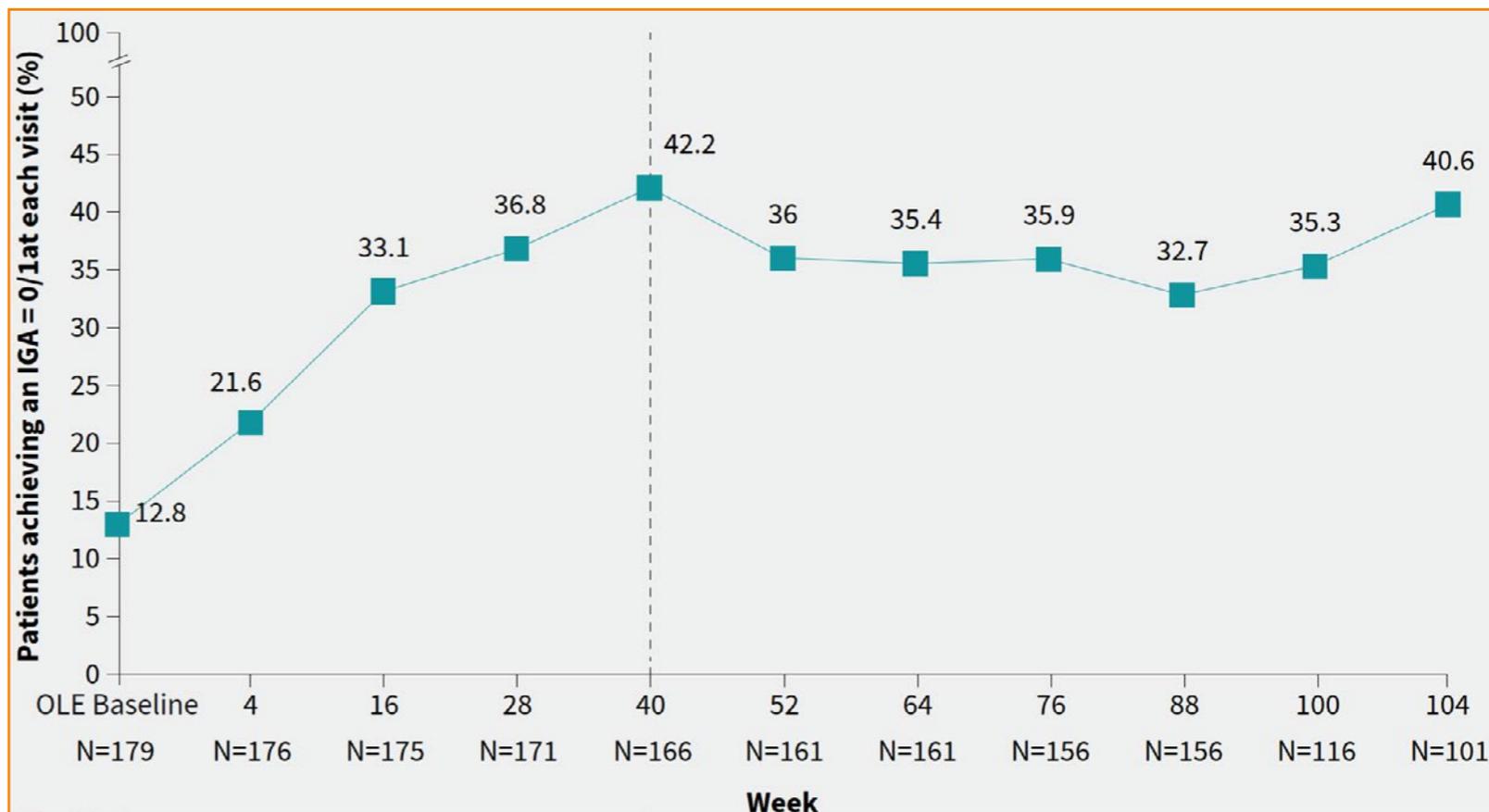


Figura: Percentuale di pazienti con punteggi IGA 0/1 a ogni visita.

soppressore quindi non favorisce le infezioni e, anzi, si è visto che questa neutralizzazione dell'infiammazione porta anche a un miglioramento della barriera cutanea, probabilmente il meccanismo attraverso il quale si ha anche una riduzione delle infezioni».

Nell'analisi sono stati osservati eventi avversi emersi dal trattamento (TEAE) totali nell'87,8% dei pazienti, di intensità lieve nel 24,4% dei casi, moderata nel 52,2% e grave nell'11,1%. TEAE valutati come correlati a dupilumab dagli sperimentatori sono stati segnalati nel 18,3% dei pazienti, con congiuntivite (2,8%), congiuntivite allergica (1,7%), nasofaringite (1,7%) e orticaria (1,7%) come i più frequenti. TEAE gravi valutati come correlati a dupilumab dagli sperimentatori sono stati osservati nello 0,6% dei pazienti.

In sintesi, il trattamento con dupilumab fino a 2 anni nei bambini piccoli con dermatite atopica da moderata a grave si è dimostrato efficace, con un miglioramento sostenuto dei segni clinici riportato in una larga percentuale di pazienti. I risultati di sicurezza sono coerenti con il profilo noto del farmaco.

Bibliografia

Paller A et al. Dupilumab efficacy and safety up to 2 years in children aged 6 months to 5 years with atopic dermatitis. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Controllo stabile a lungo termine della dermatite atopica da moderata a grave con tralokinumab

Negli adulti con dermatite atopica da moderata a grave il trattamento a lungo termine fino a 4 anni con tralokinumab ha consentito a un'elevata percentuale di pazienti di mantenere risposte stabili, con fluttuazioni minime o nulle nell'efficacia, come evidenziato da un'analisi post hoc dello studio ECZTEND.

Per gestire efficacemente la dermatite atopica è fondamentale mantenere stabile la malattia e prevenirne le fluttuazioni. I consensus report di recente pubblicazione hanno definito gli obiettivi di trattamento ottimali a lungo termine per garantire una malattia residua minima o prevenire le riacutizzazioni.

Tralokinumab, un anticorpo monoclonale che neutralizza specificamente l'interleuchina (IL)-13, è approvato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave. ECZTEND è uno studio di estensione in aperto, in corso, della durata di 5 anni, che valuta la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di tralokinumab alla dose di 300 mg ogni 2 settimane in aggiunta ai corticosteroidi topici opzionali.

Valutazione della stabilità a lungo termine della risposta a tralokinumab

L'analisi post hoc presentata al congresso ha incluso 347 pazienti che sono stati trattati ininterrottamente con tralokinumab per 52 settimane negli studi in monoterapia di fase III, con disegno

identico, ECZTRA 1 e 2 e, successivamente, fino a 152 settimane nel trial ECZTEND al cutoff dei dati del 30 aprile 2022.

L'obiettivo dell'analisi era stabilire la percentuale di pazienti trattati fino a 4 anni con tralokinumab negli studi clinici sulla dermatite atopica con:

1. un miglioramento stabile, con fluttuazioni minime o nulle, nell'estensione e nella gravità della lesione a lungo termine (ovvero il raggiungimento degli endpoint target in oltre l'80% delle visite di controllo e in più dell'80% dei giorni nelle settimane 16-152 nello studio ECZTEND)
2. una risposta stabile a lungo termine nell'endpoint composto (ovvero fino a 4 anni di trattamento con tralokinumab e risposta in almeno l'80% delle visite di controllo nei segni e nei sintomi della malattia e nella qualità della vita sulla base delle recenti raccomandazioni treat-to-target).

La stabilità della risposta è stata valutata come:

- le percentuali di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint target in almeno l'80% delle visite di controllo e in almeno l'80% dei giorni nel corso delle settimane 16-152 nello studio ECZTEND
 - punteggio dell'Eczema Area and Severity (EASI) ≤ 2 , punteggio EASI ≤ 7 , punteggio del Dermatology Life Quality Index (DLQI) ≤ 5 , punteggio nella scala del peggiore prurito settimanale ≤ 4

- endpoint composito treat-to-target: EASI ≤ 7 e DLQI ≤ 5 o peggiore prurito settimanale NRS ≤ 4
- le percentuali di pazienti con punteggio EASI ≤ 7 nel 100% dei giorni nel corso delle settimane 16-152 nello studio ECZTEND

Con tralokinumab risposte stabili fino a 4 anni di trattamento

Oltre il 70% dei pazienti che hanno continuato il trattamento con tralokinumab nello studio ECZTEND ha mantenuto un punteggio EASI stabile ≤ 7 (malattia da assente a lieve) in almeno l'80% dei giorni. Inoltre più della metà dei soggetti responder ha mantenuto un punteggio EASI stabile ≤ 7 nel 100% dei giorni.

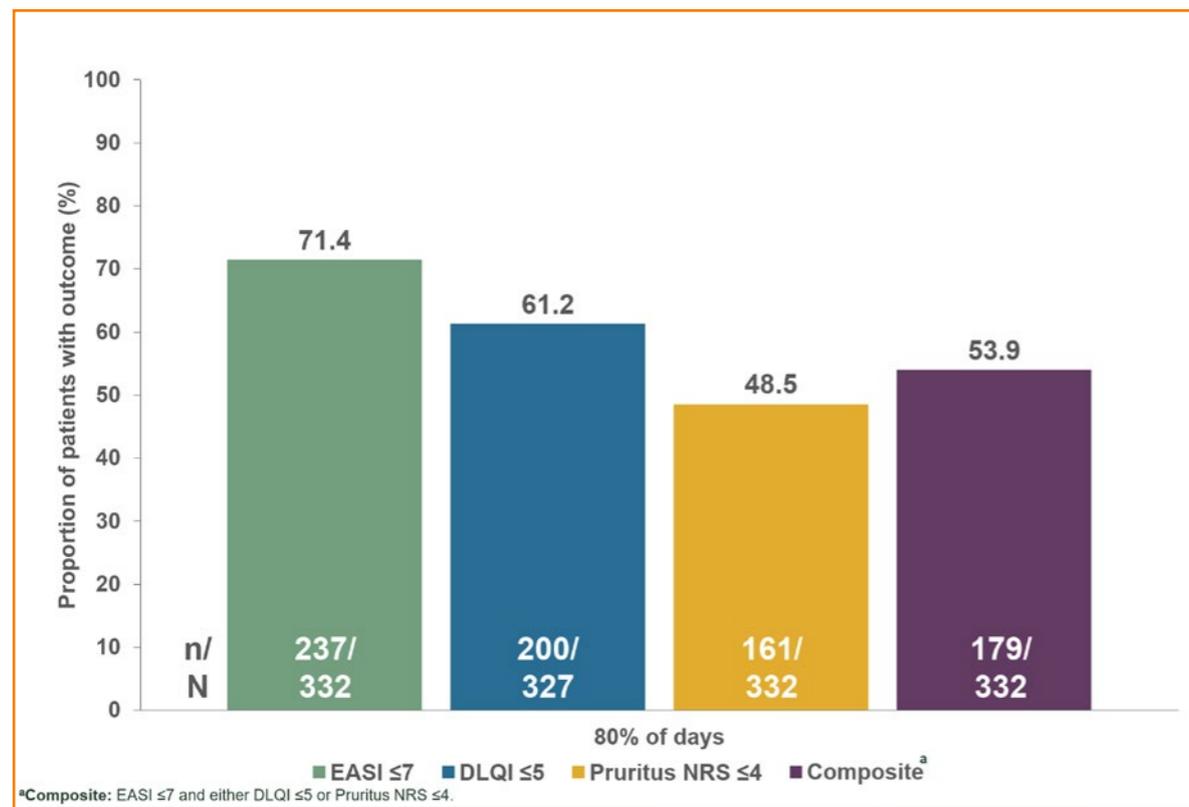


Figura: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint target in almeno l'80% dei giorni nel corso delle settimane 16-152 nel trial ECZTEND.

Come hanno concluso gli autori guidati da **Andrew Blauvelt**, dell'Oregon Medical Research Center di Portland, percentuali elevate di pazienti hanno mantenuto una risposta stabile, con fluttuazioni minime o nulle, nei risultati riferiti dal medico e dal paziente continuando il trattamento con tralokinumab ogni 2 settimane più steroidi topici opzionali fino a 4 anni. Questi dati mostrano che è possibile passare dal trattamento guidato dalle riacutizzazioni tramite terapie topiche al controllo stabile della malattia con il trattamento a lungo termine con tralokinumab nei pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave.

Bibliografia

Blauvelt A et al. Stability of long-term therapeutic responses to tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

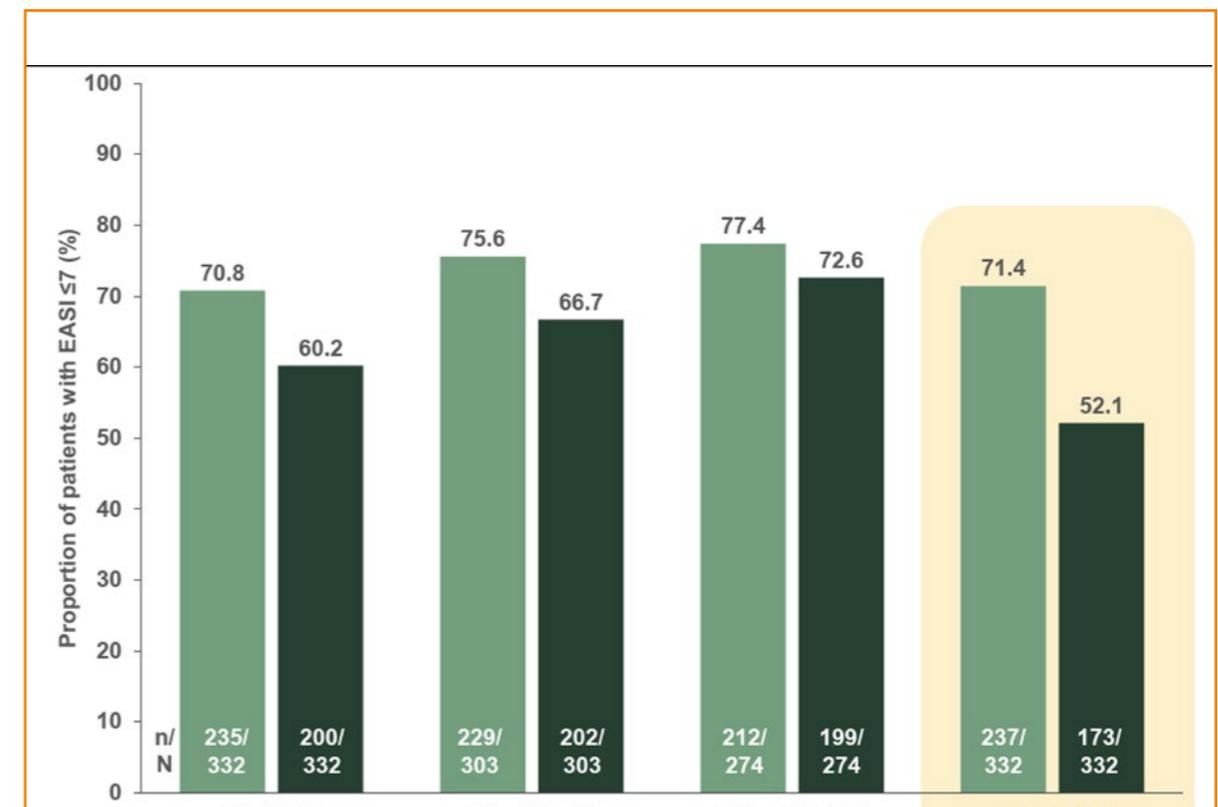


Figura: Percentuale di pazienti con risposta EASI ≤ 7 nel corso delle settimane 16-152 nel trial ECZTEND.

Dermatite atopica, profilo di sicurezza di baricitinib coerente fino a 4,6 anni di esposizione

Negli adulti con dermatite atopica da moderata a grave il profilo di sicurezza di baricitinib derivato da 8 studi clinici con una durata fino a 200 settimane si è dimostrato coerente e ben consolidato, senza nuovi segnali di sicurezza. È quanto emerge dall'analisi integrata finale di sicurezza presentata al congresso relativa a un'esposizione massima al farmaco di 4,6 anni.

Baricitinib, un inibitore selettivo della Janus chinasi (JAK)1/JAK2, è approvato in oltre 70 paesi per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dai 2 anni di età che sono candidati alla terapia sistemica.

Nel corso delle analisi integrate preliminari sulla sicurezza il farmaco ha mantenuto un profilo di sicurezza coerente, senza nuovi segnali. Il numero eventi avversi di interesse speciale (AESI) durante il periodo di follow-up a lungo termine sono risultati bassi, incluso il numero di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), di eventi tromboembolici (TEV) e di tumori.

Dati di sicurezza integrati fino a 4,6 anni di trattamento

Al congresso sono stati riportati i dati di sicurezza integrati finali per baricitinib in pazienti adulti con dermatite atopica fino a 4,6 anni di trattamento nel programma clinico BRE-EZE-AD (63% dei pazienti esposti a baricitinib per almeno 1

anno). Questa analisi ha incluso i dati provenienti da sei studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo (uno studio di fase II e cinque studi di fase III), uno studio di estensione a lungo termine (LTE) con un periodo randomizzato in doppio cieco e un periodo in aperto, e uno studio LTE in aperto.

I dati sono riportati sotto forma di tre set:

1. controllati con placebo, fino a 16 settimane di trattamento
2. da 2 mg a 4 mg nel database esteso, fino a 4,5 anni di trattamento
3. All-BARI AD, relativo a tutti i pazienti che hanno ricevuto



prof. Antonio Costanzo

Dermatite atopica, nuovi dati su efficacia e sicurezza di baricitinib nel lungo termine

 **GUARDA IL VIDEO**

qualsiasi dose di baricitinib durante tutti gli studi di fase II e III (1 mg, 2 mg o 4 mg) fino a 4,6 anni di trattamento.

L'uso di corticosteroidi topici era consentito in tutti gli studi, sia come trattamento di combinazione che come terapia di salvataggio. Sono stati riportati la percentuale di pazienti con eventi e i tassi di incidenza (IR) per 100 anni-paziente.

Profilo di sicurezza di baricitinib coerente e ben consolidato, senza nuovi segnali

Un totale di 2.637 pazienti ha ricevuto baricitinib per 5.216,2 anni-paziente, con una durata di esposizione mediana di 594 giorni (1,6 anni) e un'esposizione massima di 4,6 anni. Nel set All-BARI AD il tasso di interruzione dovuto a eventi avversi è stato basso (IR=3,3) e l'IR per 100 anni-paziente per eventi avversi gravi (SAE) è stato pari a 5,0.

Gli eventi avversi gravi segnalati più frequentemente rientravano nella classe di organi e sistemi delle infezioni (IR=1,7 per le infezioni gravi e 64,0 per qualsiasi infezione), mentre i tassi di incidenza per Herpes simplex, Herpes zoster e infezioni opportunistiche erano rispettivamente di 6,2, 2,7 e 0,3. Da rilevare che gli IR per questi eventi non aumentavano al crescere degli anni di esposizione, ha fatto presente la relatrice **Silvia Sabatino** di Eli Lilly.

Gli AESI nel set All-BARI AD includevano 10 eventi MACE (IR=0,19), 3 dei quali erano classificati come infarti del miocardio (IR=0,06) e 6 come ictus (IR=0,11), 4 embolie polmonari (1 paziente ha avuto sia una trombosi venosa profonda che un'embolia polmonare) (IR=0,07), 21 neoplasie maligne esclu-

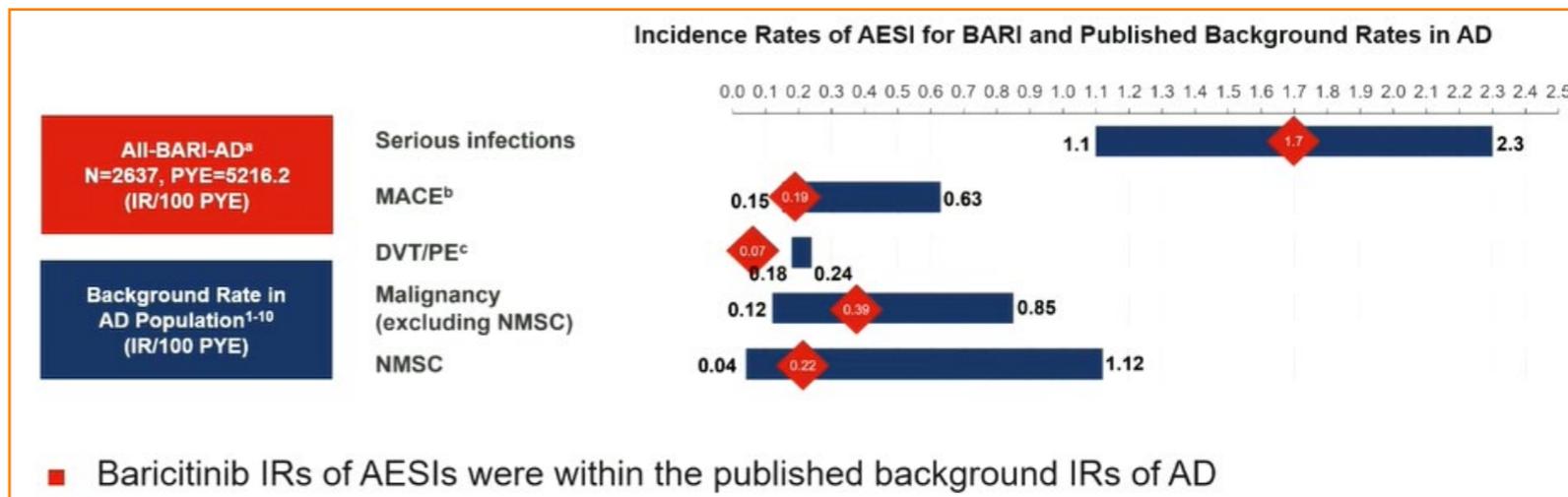


Figura: Tassi di incidenza per i TEAE di interesse speciale nel set All-BARI AD rispetto alla popolazione generale con dermatite atopica.

so il cancro della pelle non melanoma (IR=0,39) e 6 decessi (IR=0,1). I tassi di incidenza per gli AESI sono rimasti stabili rispetto alle analisi precedenti ed erano inferiori o rientravano nei valori riportati nella popolazione generale con dermatite atopica. (**Figura**)

In conclusione, l'analisi integrata finale di sicurezza degli studi BREEZE-AD su 2.637 pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave fino a 4,6 anni di esposizione ha mostrato che baricitinib ha mantenuto un profilo di sicurezza simile alle analisi precedenti. Anche l'incidenza di MACE, TEV/embo- lia polmonare, tumori o infezioni gravi è rimasta stabile e si è confermata all'interno del range riportato nei pazienti con dermatite atopica nella popolazione generale. Questi risultati continuano a dimostrare un profilo di sicurezza coerente e ben consolidato per baricitinib, senza nuovi segnali di sicurezza.

Bibliografia

Costanzo A et al. Safety of Baricitinib for the Treatment of Atopic Dermatitis Over a Median of 1.6 and up to 4.6 Years Treatment: Final Integrated Analysis of 8 Clinical Trials. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25-28, 2024.

Tralokinumab migliora gravità della dermatite atopica ed esiti riportati dai pazienti nella *real life*

Nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave il trattamento con tralokinumab ha migliorato la gravità della malattia e i sintomi riportati dai pazienti, secondo i risultati di un'analisi ad interim a 9 mesi dello studio di real-world TRACE presentati al congresso.

Tralokinumab, un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio specifico l'interleuchina (IL)-13, è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave. Gli studi clinici di fase III ne hanno dimostrato l'efficacia e la buona tollerabilità, e ora sono disponibili dati di real-world.

TRACE è uno studio prospettico, non interventistico, internazionale, a coorte singola, su pazienti adulti con dermatite atopica ai quali è stato prescritto tralokinumab secondo le schede tecniche approvate a livello nazionale. I pazienti sono stati arruolati tra novembre 2021 e luglio 2023. Al momento del cutoff dei dati (15 ottobre 2023) per l'analisi ad interim sono stati inclusi i dati di 824 pazienti al basale, 668 a 3 mesi, 331 a 6 mesi e 143 a 9 mesi.

«Lo studio TRACE mira a comprendere quanto tralokinumab impatti sulla vita dei pazienti affetti da dermatite atopica. È uno studio molto importante perché è stato disegnato in modo che il farmaco potesse essere utilizzato in maniera molto simile a quanto facciamo nella nostra pratica clinica» ha affermato in un'intervista a Pharmastar il prof. **Antonio Costanzo**, Ordinario di Dermatologia e Direttore dell'UOC di Dermatologia presso IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano, Mila-

no. «Il reclutamento di questo studio è stato effettuato in molti Paesi e l'80% dei pazienti coinvolti era bio-naïve, cioè non aveva utilizzato in precedenza nessun altro biologico»

Al basale i partecipanti avevano un'età media di 44,1 anni, una durata media della malattia di 18,9 anni, più della metà erano maschi (52,2%) e la maggioranza era bianco (75,7%). Riguardo ai trattamenti precedenti per la dermatite atopica al basale, il 42,7% dei pazienti è stato classificato come naïve ai trattamenti sistemici e biologici, il 32,4% come utilizzatore di trattamenti sistemici ma naïve ai biologici e il 24,9% come utilizzatore di biologici, con il 23,9% di pazienti con esperienza di dupilumab.



prof. Antonio Costanzo

Gestione a lungo termine dei pazienti con dermatite atopica, cosa aggiunge tralokinumab?

 **GUARDA IL VIDEO**

Tralokinumab riduce efficacemente la gravità della malattia anche nei dati real-world

Obiettivo di un'analisi ad interim dello studio TRACE era misurare i cambiamenti nella gravità della malattia valutata dallo sperimentatore. Gli outcome valutati includevano Body Surface Area (BSA), Eczema Area and Severity Index (EASI) e/o Investigator's Global Assessment (IGA), secondo la pratica clinica individuale.

Il punteggio EASI medio è migliorato passando da 20,1 al basale (n=631) a 6,4 a 3 mesi (n=482), 5,4 a 6 mesi (n=212) e 3,6 a 9 mesi (n=88). La percentuale di pazienti con EASI ≤ 7 , equivalente a nessuna o malattia lieve, è aumentata dal 14% al basale al 72% a 3 mesi, 77% a 6 mesi e 80% a 9 mesi.

La percentuale di soggetti con punteggio IGA pari a 4 (corrispondente a malattia grave) è diminuita dal 34,0% al basale (n=808) al 4,6% a 3 mesi (n=632), 2,7% a 6 mesi (n=298) e 2,5%

a 9 mesi (n=120). Tra i pazienti con punteggio IGA ≥ 2 al basale, la percentuale che ha ottenuto un miglioramento di almeno 2 punti nell'IGA è aumentata dal 46% a 3 mesi (n=566) al 58% a 6 mesi (n=279) e al 70% a 9 mesi (n=112).

La BSA media è migliorata dal 28,5% al basale (n=689) al 12,1% a 3 mesi (n=528), 9,3% a 6 mesi (n=262) e 7,6% a 9 mesi (n=105). Nei pazienti con esperienza di dupilumab, il punteggio medio EASI è diminuito da 16,9 al basale (n=132) a 6,8 a 3 mesi (n=92), 5,9 a 6 mesi (n=41) e 3,8 a 9 mesi (n=20). La percentuale di pazienti con esperienza di dupilumab con punteggio EASI ≤ 7 è aumentata dal 26% al baseline (n=132) al 70% a 3 mesi (n=92), 76% a 6 mesi (n=41) e 80% a 9 mesi (n=20).

In sintesi, i risultati dell'analisi ad interim (fino a 9 mesi) dello studio TRACE mostrano l'efficacia del trattamento con tralokinumab nei pazienti adulti con dermatite atopica in un contesto reale. Ulteriori dati saranno disponibili al termine dello studio.



Tralokinumab migliora gli esiti riportati dai pazienti anche nei dati real-world

La dermatite atopica può causare un grave prurito e avere conseguenze negative sulla qualità della vita (QoL) e sul sonno. Obiettivo di un'analisi ad interim dello studio TRACE era valutare l'impatto del trattamento con tralokinumab per un massimo di 9 mesi sugli esiti riportati dai pazienti (PRO), che includevano la Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS), il Dermatology Life Quality Index (DLQI) e/o la Sleep Numeric Rating Scale (NRS) a seconda di ciascun sito partecipante.

Il punteggio medio del picco di prurito, dove 0 indica nessun prurito e 10 il prurito peggiore immaginabile, è migliorato da 6,3 al basale (n=484) a 4,2 a 3 mesi (n=261), 3,5 a 6 mesi (n=125) e 3,3 a 9 mesi (n=65), mentre la percentuale di pazienti che ha raggiunto un punteggio PP-NRS ≤ 4 è aumentata dal 23% al 72% nel corso di 9 mesi.

Il DLQI medio è migliorato da 12,8 al basale (n=446) a 7,0 a 3 mesi (n=246), 5,7 a 6 mesi (n=113) e 5,4 a 9 mesi (n=69), mentre la percentuale di pazienti che ha raggiunto un punteggio DLQI ≤ 5 (nessun effetto o un piccolo impatto sulla qualità di vita del paziente) è aumentata dal 20% al 64%.

Il punteggio medio del sonno, dove 0 indica nessuna perdita di sonno e 10 il non dormire affatto, è migliorato da 5,0 al basale (n=372) a 2,8 a 3 mesi (n=206) e 2,2 sia a 6 mesi (n=94) che a 9 mesi (n=59). La percentuale di pazienti con punteggio NRS del sonno di almeno 3 al basale che con tralokinumab ha conseguito un miglioramento di almeno 2 punti è aumentata dal 65% a 3 mesi (n=142) al 68% a 6 mesi (n=65) e all'82% a 9 mesi (n=39). Miglioramenti simili nei punteggi PP-NRS, DLQI e NRS del sonno, dal basale a 9 mesi, sono stati osservati anche nei soggetti che in precedenza avevano avuto esperienza con dupilumab.

In sintesi, il trattamento fino a 9 mesi con tralokinumab ha migliorato il prurito riportato dai pazienti affetti da dermatite atopica, la qualità della vita e la qualità del sonno in un contesto di pratica clinica reale.

Bibliografia

Pezzolo E et al. Real-world effectiveness of tralokinumab in adults with atopic dermatitis: Interim data on improvements in physician-assessed disease severity after up to 9 months of follow-up in the TRACE study. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

Costanzo A et al. Real-world effectiveness of tralokinumab in adults with atopic dermatitis: Interim data on improvements in patient-reported outcomes after up to 9 months of follow-up in the TRACE study. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Upadacitinib: nuovi risultati di efficacia nella dermatite atopica con coinvolgimento testa e collo

In pazienti affetti da dermatite atopica di grado moderato-grave con coinvolgimento della testa e del collo, un trattamento di 16 settimane con upadacitinib consente migliori risultati, rispetto al placebo, in termini di pulizia della pelle, risoluzione del prurito e impatto sulla qualità della vita.

È quanto emerge da una nuova analisi post-hoc degli studi di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo, Measure Up 1 e Measure Up 2.

Tale analisi ha valutato l'efficacia di upadacitinib (15 mg o 30 mg), rispetto al placebo e per 16 settimane, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con dermatite atopica (DA) da moderata a grave, candidati al trattamento sistemico e classificati in base alla gravità della malattia nella regione della testa e del collo al basale.

Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile di JAK, in fase di studio in diverse malattie infiammatorie immuno-mediate.

In questi studi, sono stati valutati diversi obiettivi di trattamento ottimali e rigorosi, tra cui il raggiungimento di una quasi completa clearance cutanea nella regione della testa e del collo (punteggio EASI

Head & Neck <1), di una quasi completa clearance cutanea (EASI 90), di un prurito minimo o nullo (WP-NRS 0/1) e di un impatto minimo o nullo sulla qualità della vita (DLQI 0/1). I pazienti sono stati suddivisi a seconda del coinvolgimento da nullo a lieve, moderato o grave della testa e del collo.

Le conseguenze della patologia

La convivenza con la DA non controllata può avere un notevole impatto fisico, emotivo e sociale sulla vita dei pazienti ed è spesso associata a un significativo carico di malattia a lungo termine dovuto a sintomi debilitanti.

La ricerca mostra che la DA in siti specifici come la testa, il collo, il viso e le mani può avere un impatto significativo sulla

% (N)	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg
EASI Punteggio testa & collo < 1			
1 to <4 (moderato)	27,4 (307)	67,8 (320)	75,9 (323)
4 to 7,2 (severo)	10,5 (152)	47,2 (142)	63,2 (136)
Minimal Disease Activity (MDA; EASI 90 + WP-NRS 0/1)			
0 to <1 (da nullo a lieve)	3,1 (97)	37,2 (94)	48,1 (108)
1 to <4 (moderato)	2,0 (304)	22,3 (319)	37,5 (320)
4 to 7,2 (severo)	0,7 (150)	24,8 (141)	37,8 (135)
DLQI 0 or 1			
0 to <1 (da nullo a lieve)	5,7 (87)	38,4 (86)	45,5 (99)
1 to <4 (moderato)	4,6 (283)	25,3 (296)	38,0 (295)
4 to 7,2 (severo)	4,3 (139)	25,0 (128)	41,5 (123)

frequenza dei sintomi e sulla qualità della vita dei pazienti. In un contesto osservazionale reale la maggior parte dei pazienti con DA, il 70% nello studio UP-TAINED e almeno il 74,5% nello studio AD-VISE, presentavano un coinvolgimento della regione della testa e del collo al basale. L'elevata prevalenza rafforza la necessità di terapie efficaci in quest'area ad alto impatto e difficile da trattare.

I dati emersi

La nuova analisi post-hoc degli studi Measure Up 1 e Measure Up 2 ha dimostrato che una percentuale maggiore di pazienti con DA da moderata a grave con vari gradi di coinvolgimento della testa e del collo trattati con upadacitinib (15 mg o 30 mg) ha raggiunto i seguenti obiettivi ottimali di trattamento rispetto al placebo alla 16a settimana:

- clearance cutanea quasi completa nella regione della testa e del collo (EASI Head & Neck Score <1),
- impatto minimo o nullo sulla qualità di vita (DLQI 0/1)
- attività di malattia minima, ovvero il raggiungimento simultaneo di una clearance cutanea quasi completa (EASI 90) e di un prurito minimo o nullo (WP-NRS 0/1).

“La dermatite atopica nella regione della testa e del collo colpisce un'area del corpo che ha un impatto significativo sui pazienti ed è difficile da trattare”, spiega **Kilian Eyerich**, presidente e professore presso il Dipartimento di Dermatologia e Venerologia dell'Università di Friburgo, Germania. “Dopo 16 settimane di trattamento, upadacitinib si è dimostrato efficace nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave con vari gradi di coinvolgimento della testa e del collo, raggiungendo obiettivi di trattamento ottimali con misure combinate di EASI 90 e WP-NRS 0/1, insieme a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti misurata da DLQI 0/1 in un numero sostanziale di pazienti”.

Altre evidenze

Nel corso del congresso verranno presentati ulteriori dati, provenienti da altri abstract, a sostegno del profilo di efficacia e sicurezza di upadacitinib per la DA moderata-grave.

Tra questi:

- lo studio LEVEL-UP, di fase 3b/4. Questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di upadacitinib (dose iniziale di 15 mg una volta al giorno, adeguata poi in base alla risposta clinica) rispetto a dupilumab (secondo la dose indicata in foglio illustrativo) in adulti e adolescenti (≥ 12 anni di età) con dermatite atopica da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia sistemica o quando l'uso di tali terapie era sconsigliato. L'endpoint primario è stato il raggiungimento di EASI 90 e WP-NRS 0/1 alla 16a settimana.
- Un'analisi ad interim di 6 mesi dello studio AD-VISE, che ha valutato, in adulti e adolescenti con DA da moderata a grave, l'efficacia e la durata della risposta a upadacitinib (15 mg o 30 mg) in termini di clearance cutanea (EASI) e risoluzione del prurito (WP-NRS) in contesti reali.
- Un'analisi ad interim dello studio UP-TAINED che ha incluso i dati delle visite al basale di 351 pazienti con DA da moderata a grave trattati con upadacitinib in contesti real-world in Germania. I risultati mostrano che i pazienti trattati con upadacitinib soddisfano i criteri della checklist tedesca per la terapia sistemica.

Con tralokinumab miglioramenti sostenuti della dermatite atopica anche a livello di testa e collo

Nei pazienti adulti affetti da dermatite atopica da moderata a grave il trattamento con tralokinumab ha fornito miglioramenti sostenuti nelle regioni della testa e del collo fino a 4 anni, anche nei soggetti con malattia grave e coinvolgimento importante di testa e collo al basale. Sono i risultati di un'analisi post hoc dei dati dello studio a lungo termine ECZTEND.

La dermatite atopica è una malattia cronica infiammatoria che può colpire più regioni del corpo, ma può essere particolarmente gravosa sulle aree esposte della pelle, come la testa e il collo. Tralokinumab, un anticorpo monoclonale ad alta affinità che neutralizza specificamente l'interleuchina (IL)-13, è approvato in più paesi per gli adulti e adolescenti affetti da dermatite atopica da moderata a grave.

«La dermatite atopica presenta vari fenotipi differenti, alcuni dei quali sono specificatamente associati solo alla testa/collo, mentre altri possono includere un coinvolgimento di tali aree cutanee» ha spiegato ai microfoni di Pharmastar il prof. **Simone Ribero**, Clinica Dermatologica dell'Università degli Studi di Torino. «In entrambi i casi la malattia impatta moltissimo sulla qualità di vita dei pazienti perché il viso è la parte più esposta sia alla vista degli altri che a fattori esterni quali inquinamento, raggi solari, make-up e microbiota della pelle del viso, dove gioca un ruolo importante la malassezia».

«Si tratta di aree difficili da trattare, ma che con gli agenti innovativi riusciamo a gestire correttamente. Un farmaco che ha mostrato un'elevata efficacia in questi pazienti è tralokinumab, che consente di ottenere un controllo dell'infiammazione a livello dei cheratinociti e di ridurre i segni e i sintomi della dermatite atopica anche in queste sedi» ha aggiunto.

Gli studi di fase III hanno dimostrato che il trattamento con tralokinumab ha comportato miglioramenti significativi nella gravità della malattia con una buona tollerabilità fino a 52 set-



prof. Simone Ribero

Dermatite atopica testa-collo, tralokinumab efficace anche nel lungo periodo

 **GUARDA IL VIDEO**

timane di terapia. Lo studio di estensione in aperto ECZTEND, della durata di 5 anni, valuta la sicurezza e l'efficacia del farmaco dopo il completamento degli studi principali.

Analisi dell'effetto di tralokinumab sulla regione testa/collo

Questa analisi post hoc, che ha valutato l'efficacia di tralokinumab a livello della testa e del collo, ha coinvolto pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave inizialmente randomizzati a tralokinumab 300 mg somministrato ogni 2 settimane nei partecipanti agli studi registrativi di fase III ECZTRA 1 o ECZTRA 2.

I soggetti in trattamento attivo sono stati seguiti fino a 52 settimane in ECZTRA 1 ed ECZTRA 2 e fino a 152 settimane in ECZTEND al cutoff dei dati del 30 aprile 2022. Coloro che sono stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 16 non sono stati inclusi.

Nell'analisi sono stati valutati il punteggio EASI complessivo e quello regionale relativo a testa e collo, quest'ultimo calcolato in base alla gravità di eritema, indurimento/papulazione, escoriazione, lichenificazione e superficie cutanea coinvolta. Tutti i dati sono stati analizzati e presentati come osservati.

Tralokinumab riduce la gravità della malattia anche in aree difficili da trattare

Al basale l'87,8% dei pazienti presentava un coinvolgimento di testa e collo con punteggio EASI >1 e il 49,9% presentava una malattia grave (punteggio IGA di 4). L'EASI mediano di testa e collo al basale nei dati aggregati degli studi registrativi era pari a 3,0, e con tralokinumab il 48,2% e il 71,2% dei pazienti ha raggiunto un punteggio EASI ≤1 rispettivamente alle settimane 16 e 52.

Dopo 3 anni di trattamento aggiuntivo (settimana 152 in ECZTEND), la percentuale di soggetti con punteggio EASI testa/collo ≤1 era dell'87,2%, con un punteggio mediano di 0,2. Nel sottogruppo di pazienti (n=301) con dermatite atopica grave (IGA 4) ed elevato coinvolgimento di testa e collo (EASI ≥4), il punteggio EASI mediano è migliorato passando da 5,4 al basale a 2,4 e 0,8 rispettivamente alle settimane 16 e 52 e a 0,4 alla settimana 152. I miglioramenti nella regione testa/collo erano paragonabili al miglioramento complessivo dell'EASI.

«Questi dati a lungo termine ci dicono che avere un farmaco efficace, ma soprattutto che si mantiene nel tempo, offre la possibilità di avere una maggiore drug survival quindi una maggiore aderenza terapeutica del paziente, che ha fiducia nel farmaco e fiducia nel medico e, allo stesso tempo, consente al medico di aver fiducia nel farmaco e nelle sue risposte, pertanto guardare la drug survival e quindi la retention rate di un farmaco per una patologia cronica è la base della gestione terapeutica, perché ci dà la possibilità di essere efficaci e soprattutto di mantenere nel tempo una risposta efficace» ha commentato Ribero.

In conclusione, tralokinumab ha fornito miglioramenti sostenuti nelle regioni della testa e del collo nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave fino a 4 anni di trattamento. Miglioramenti sostenuti sono stati osservati anche nei pazienti con malattia grave e un coinvolgimento sostanziale di testa e collo al basale.

Bibliografia

Chovatiya R et al. Improvement of the head and neck regions with continuous tralokinumab treatment for up to 4 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

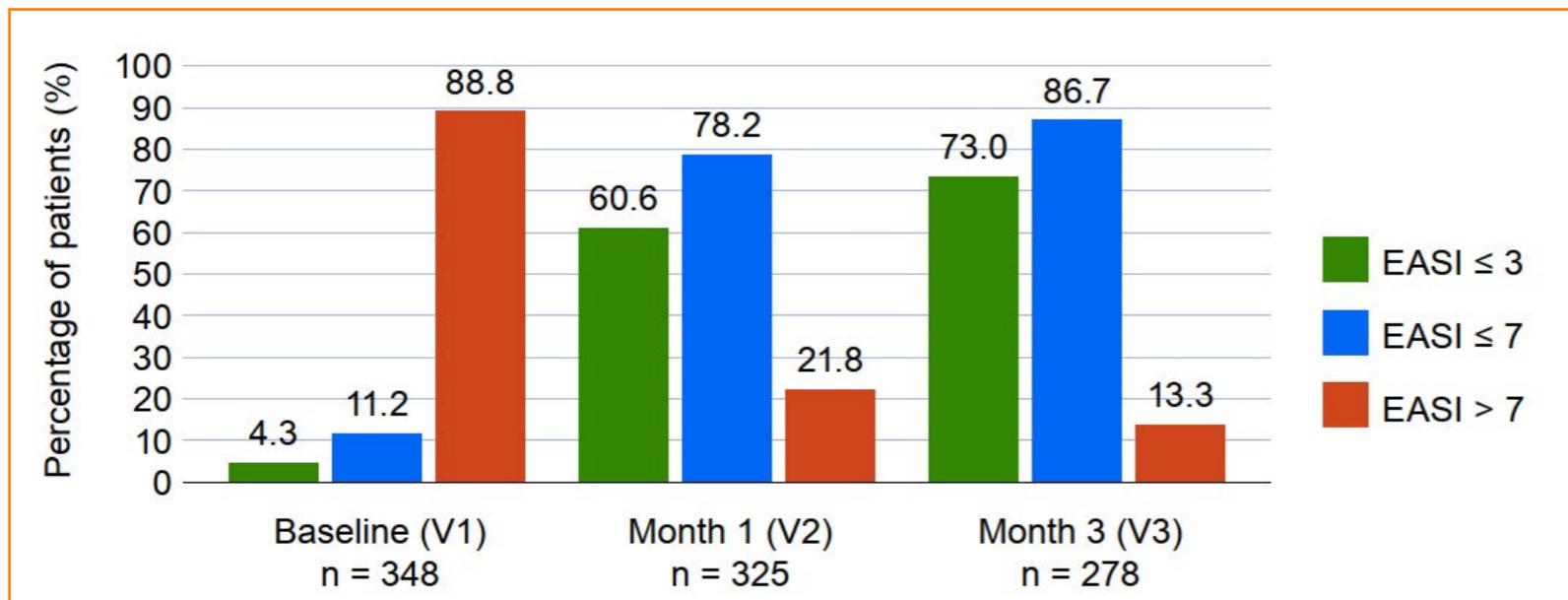


Figura: Pazienti che hanno raggiunto un punteggio EASI ≤ 3 vs EASI ≤ 7 vs EASI > 7.

mese di terapia queste percentuali sono aumentate al 77,2% e al 60,5% rispettivamente per le risposte per EASI 75 e 90.

A seconda della risposta al trattamento, i pazienti sperimentano differenze significative in molti ambiti della vita. Coloro che hanno ottenuto una risposta ottimale (EASI ≤ 3) con upadacitinib hanno avuto un deterioramento significativamente inferiore della qualità della vita misurata tramite il DLQI (2,6 vs 4,6, p=0,0087) e hanno riportato livelli significativamente inferiori di prurito (WP-NRS 1,7 vs 3,0, p < 0,001), dolore cutaneo (1,0 vs. 2,0, p=0,0012) e stigmatizzazione (1,6 vs 2,7, p = 0,0075) rispetto ai soggetti con risposta moderata (EASI > 3 a ≤ 7) al mese 3.

Dopo tre mesi di trattamento con upadacitinib, il 91% dei pazienti ha raggiunto un obiettivo di trattamento moderato segna-

lato dal medico e il 74% un obiettivo ottimale. Per gli obiettivi di trattamento segnalati dal paziente, l'88% dei partecipanti ha raggiunto un obiettivo moderato e il 74,8% un obiettivo di trattamento ottimale.

In conclusione, i risultati di questo studio indicano che il trattamento con upadacitinib può consentire di raggiungere obiettivi di trattamento moderati ed elevati in contesti real-world. Sugeriscono inoltre che il raggiungimento di target elevati può migliorare significativamente la vita quotidiana dei pazienti, come misurato da vari PRO.

Bibliografia

Weidinger S et al. High Response Rates and Minimal Disease Activity Correlate with Enhanced Quality of Life: Findings from a German Non-interventional Study. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

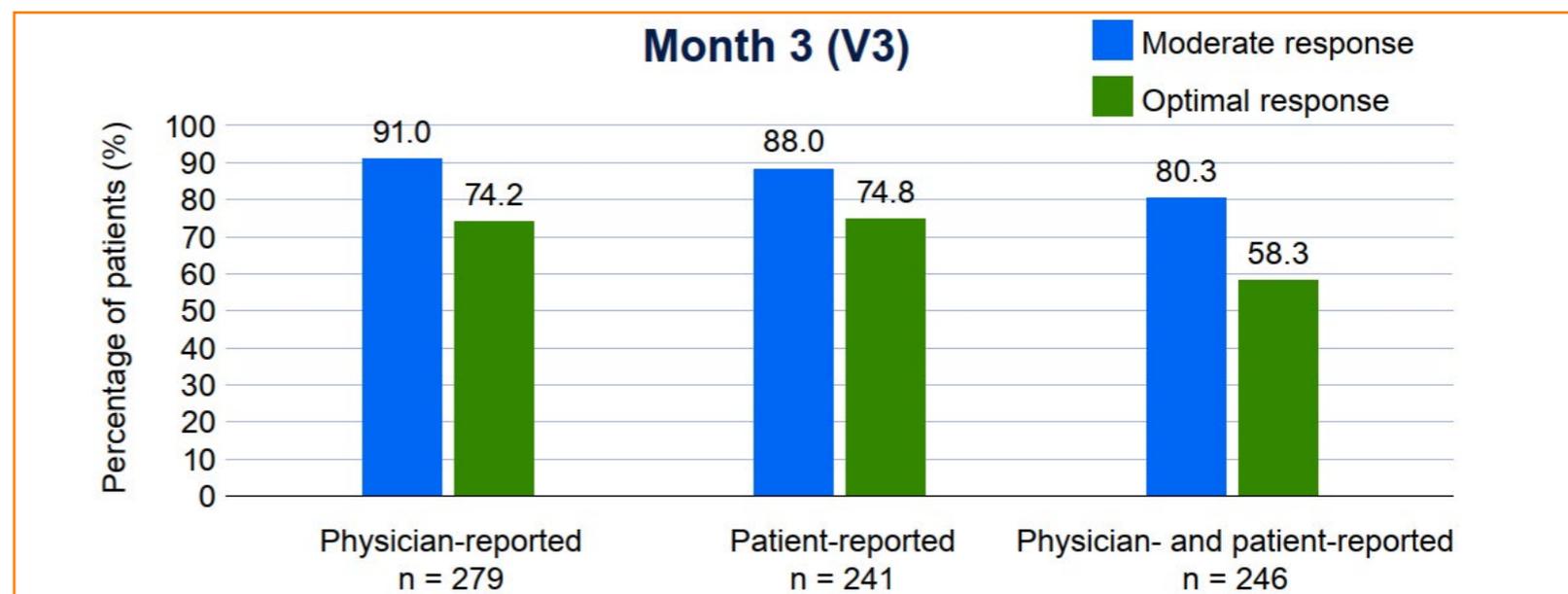


Figura: Percentuali di pazienti che hanno raggiunto almeno un obiettivo del trattamento.

Dermatite atopica, upadacitinib consente di raggiungere obiettivi di trattamento elevati nella pratica clinica reale

La gestione farmacologica della dermatite atopica moderata/grave con upadacitinib può consentire di raggiungere obiettivi di trattamento moderati ed elevati nella pratica clinica reale, come evidenziato da uno studio real-world condotto in Germania.

Per il trattamento della dermatite atopica sono raccomandati obiettivi di trattamento moderati ed elevati, tuttavia sono disponibili pochi dati che dimostrano la raggiungibilità di questi target in un ambiente clinico reale. Inoltre non vi sono evidenze che confrontino gli effetti del raggiungimento di obiettivi di trattamento elevati rispetto a quelli moderati sui risultati riferiti dai pazienti (PRO), ha premesso il primo autore **Stephan Weidinger** della Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie di Kiel, in Germania.

Valutazione del livello degli obiettivi raggiungibili con upadacitinib

Lo studio UP-TAINED, prospettico, multicentrico e non interventistico, ha coinvolto pazienti di almeno 12 anni di età affetti da dermatite atopica da moderata a grave trattati con upadacitinib 15 o 30 mg una volta al giorno. Le valutazioni dei risultati includevano l'Eczema Area and Severity Index (EASI), il Dermatology Life Quality Index (DLQI), lo SCORAD Sleep VAS, l'ADerm-SS skin pain e la scala di stigmatizzazione a 6 punti.

Per l'analisi provvisoria presentata al congresso sono stati analizzati in modo descrittivo i dati di 284 pazienti che hanno effettuato visite al basale e al follow-up a 12 settimane. I dati sono stati stratificati in base all'EASI secondo le raccomandazioni AHEAD (Aiming High in Eczema/Atopic Dermatitis) per un target di trattamento ottimale (EASI <3) rispetto a un target di trattamento moderato (EASI 3-7).

Secondo tali raccomandazioni, per raggiungere target di trattamento moderati in base ai risultati riferiti dal paziente (PRO),



prof.ssa Maria Concetta Fagnoli

Dermatite atopica, upadacitinib centra gli obiettivi terapeutici sia per i medici che per i pazienti

 **GUARDA IL VIDEO**

deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

1. Variazione assoluta nella scala del peggior prurito (WP-NRS) ≤ -4 o nella scala VAS del sonno ≤ -3 o nella HADS-A < 11 o nella HADS-D < 11 oppure la variazione assoluta nel punteggio ADerm-SS skin pain ≤ -3
2. Variazione assoluta nel DLQI/cDLQI ≤ -4 .

Mentre per raggiungere gli obiettivi di trattamento PRO ottimali, sempre secondo le raccomandazioni, deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

1. Punteggio WP-NRS ≤ 1 o punteggio VAS del sonno ≤ 1 o punteggio HADS-A < 8 o punteggio HADS-D < 8 oppure punteggio ADerm-SS skin pain ≤ 1
2. Punteggio DLQI/cDLQI ≤ 1 .

Upadacitinib consente di raggiungere obiettivi di trattamento elevati nella pratica clinica reale

Con upadacitinib la maggior parte dei pazienti (88,3%) ha raggiunto un obiettivo di trattamento moderato con un punteggio EASI < 7 e il 73% ha raggiunto un obiettivo di trattamento ottimale con un punteggio EASI < 3 dopo tre mesi di trattamento. Sono state osservate differenze significative nei PRO stratificati in base a un punteggio EASI < 3 rispetto a un punteggio EASI di 3-7.

Un miglioramento relativo di almeno il 75% rispetto al basale nell'EASI (EASI 75) è stato osservato già dopo un mese di trattamento nel 66,8% dei pazienti, con il 47% dei soggetti che ha raggiunto la risposta più stringente EASI 90. Entro il terzo

Endpoints		DUPI (N=462) % (95% CI)	All UPA ^a (N=458) % (95% CI)	Adjusted difference % (95% CI)	P value
Primary endpoint	Week 16 EASI 90 and WP-NRS 0/1	8.9 (6.3, 11.5)	19.9 (16.2, 23.5)	11.0 (6.6, 15.5)	<0.0001
	Week 16 EASI 90	22.5 (18.7, 26.3)	40.8 (36.3, 45.3)	18.4 (12.5, 24.2)	<0.0001
Ranked secondary endpoints	Week 16 WP-NRS 0/1 ^b	15.5 (12.2, 18.8) (N=459)	30.2 (26.0, 34.4) (N=454)	14.7 (9.4, 20.0)	<0.0001
	Week 16 improvement in WP-NRS ≥ 4 ^c	38.1 (33.6, 42.5) (N=457)	54.7 (50.1, 59.3) (N=448)	16.6 (10.2, 23.0)	<0.0001
	Week 4 WP-NRS 0/1 ^b	2.8 (1.3, 4.3) (N=459)	16.1 (12.7, 19.5) (N=454)	13.2 (9.6, 16.9)	<0.0001
	Week 2 WP-NRS 0/1 ^b	1.3 (0.3, 2.3) (N=459)	7.7 (5.3, 10.2) (N=454)	6.4 (3.8, 9.1)	<0.0001
	Week 4 EASI 90	9.7 (7.0, 12.4)	23.8 (19.9, 27.7)	14.1 (9.4, 18.8)	<0.0001
	Week 2 EASI 75	8.2 (5.7, 10.7)	26.7 (22.7, 30.8)	18.6 (13.9, 23.3)	<0.0001
	Week 16 EASI 100	5.6 (3.5, 7.7)	14.8 (11.6, 18.1)	9.3 (5.4, 13.1)	<0.0001

Figura: Pazienti che hanno raggiunto un punteggio EASI ≤ 3 vs EASI ≤ 7 vs EASI > 7 .



Dermatite atopica, nel lungo termine abrocitinib mostra sicurezza soddisfacente ed efficacia costante nel tempo

Negli adolescenti affetti da dermatite atopica da moderata a grave il trattamento con abrocitinib ha mostrato un profilo di sicurezza soddisfacente e un'efficacia elevata che si è mantenuta costante nel lungo termine, come rilevato da un'analisi dei dati aggregati dei trial di fase III presentata al congresso.

La dermatite atopica si verifica nel 15% degli adolescenti e spesso richiede una gestione a lungo termine, ha premesso la relatrice **Amy Paller** della Northwestern University Feinberg School of Medicine e dell'Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital di Chicago, Illinois. Abrocitinib, un inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1) da assumere una volta al giorno, approvato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave, ha precedentemente mostrato un profilo di sicurezza a lungo termine soddisfacente con un'esposizione di circa 3 anni e un efficace controllo della malattia a breve (12 settimane) e a lungo termine (48 settimane) negli adolescenti.

Valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine di abrocitinib

L'analisi post hoc presentata al congresso ha valutato la sicurezza di abrocitinib negli adolescenti con un'esposizione fino a 4,6 anni e l'efficacia a 112 settimane di trattamento. Sono stati inclusi i dati dei soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni che hanno preso parte agli studi di fase III JADE MONO-1, MONO-2, TEEN o REGIMEN e che sono stati successivamente arruola-

ti nello studio di estensione di fase III JADE EXTEND (cutoff dei dati: 5 settembre 2022; studio in corso). Le terapie topiche concomitanti erano consentite in TEEN, REGIMEN (periodo di salvataggio) ed EXTEND.

La sicurezza è stata valutata tramite il monitoraggio degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) nei pazienti che hanno ricevuto la stessa dose di abrocitinib durante gli studi MONO-1, MONO-2, TEEN, durante la fase di induzione di REGIMEN (soggetti non idonei a entrare nel periodo di mantenimento) e/o EXTEND.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti randomizzati e che hanno ricevuto almeno una dose di abrocitinib (100 mg/200 mg) negli studi MONO-1, MONO-2 e TEEN, successivamente arruolati nello studio JADE EXTEND.

Le valutazioni di efficacia sono state:

- Le percentuali di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento di almeno il 75/90/100% rispetto al basale nell'Eczema Area and Severity Index (EASI 75/90/100)
- Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto un punteggio di 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nell'Investigator's Global Assessment (IGA) con un miglioramento di almeno 2 gradi rispetto al basale
- Le percentuali di pazienti con un miglioramento di alme-

no 4 punti rispetto al basale nella Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4)

- Le variazioni medie dei minimi quadrati nei punteggi del Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) e del Patient Global Assessment (PtGA)

Sicurezza soddisfacente ed efficacia costante nel lungo termine

La popolazione di sicurezza includeva 289 e 201 pazienti rispettivamente nei bracci abrocitinib 200 mg e 100 mg, con una durata mediana di esposizione di 882 e 863 giorni. I tassi di incidenza (IR) per 100 anni-paziente sono stati numericamente più elevati con abrocitinib 200 mg vs 100 mg per i TEAE gravi (IR 5,47 vs 3,45) e per quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento (6,78 vs 5,39), questi ultimi con tassi di incidenza simili a tutte le dosi (4,67 vs 4,98).

La popolazione per l'analisi di efficacia includeva 170 e 187 pazienti trattati rispettivamente con abrocitinib 200 mg e 100 mg, con una durata mediana di esposizione di 971 e 899 giorni. Alla settimana 112, percentuali comparabili di pazienti trattati con abrocitinib 200 mg vs 100 mg hanno raggiunto le risposte EASI 75 (85% vs 83%), EASI 90 (62% vs 60%) e IGA 0/1 (57% vs 57%). La risposta EASI 100 è stata raggiunta da una quota di numericamente più alta di pazienti nel braccio abrocitinib 200 mg vs 100 mg (30% vs 19%).

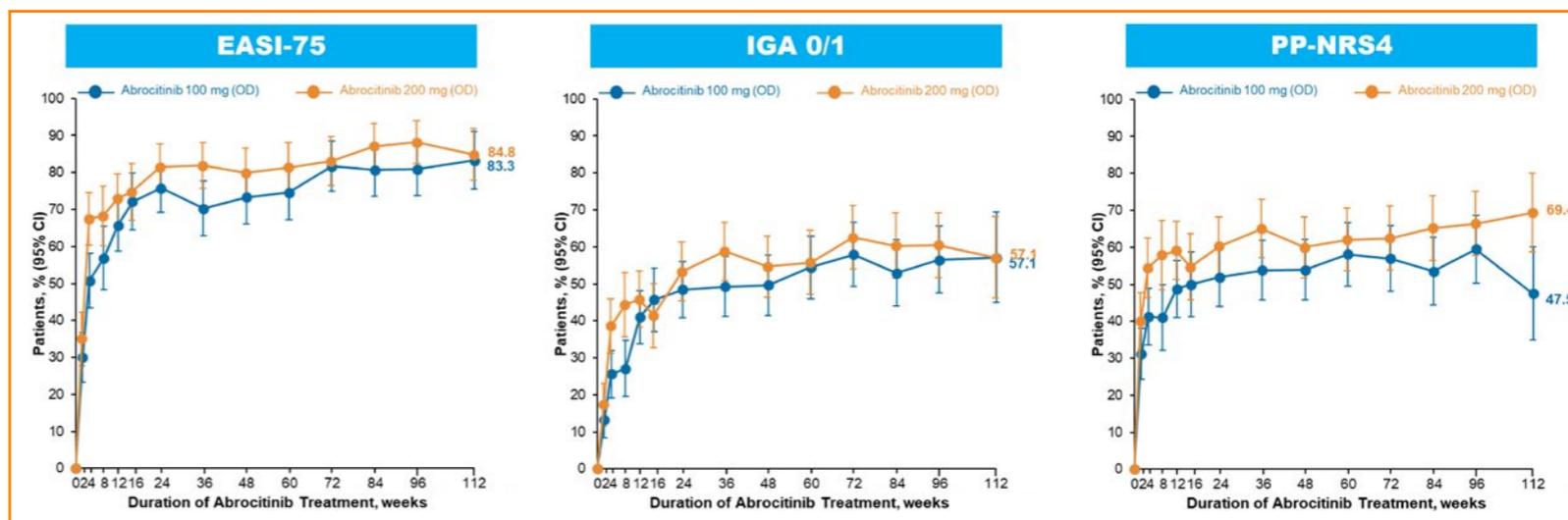


Figura: Principali risultati di efficacia con abrocitinib 100 e 200 mg.

I miglioramenti nei punteggi CDLQI, PP-NRS e PtGA osservati entro la settimana 2 sono stati mantenuti fino alla settimana 112 in entrambi i gruppi di dosaggio.

In conclusione questa analisi di pazienti adolescenti con dermatite atopica da moderata a grave trattati fino a 4,6 anni supporta il profilo di sicurezza soddisfacente a lungo termine di abrocitinib, senza l'osservazione di nuovi segnali di sicurezza. L'efficacia si è mantenuta fino a 112 settimane con entrambe le dosi.

Bibliografia

Paller A et al. Integrated Analysis Examining Safety of Abrocitinib in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis With up to 4.6 Years of Exposure and Efficacy at 112 Weeks of Treatment. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25-28, 2024.

Dermatite atopica, buona tollerabilità di abrocitinib fino a 4 anni di esposizione

Nel trattamento della dermatite atopica da moderata a grave, entrambi i regimi di dosaggio di abrocitinib utilizzati per l'induzione il mantenimento della risposta in pazienti esposti al farmaco fino a 4,1 anni si sono dimostrati ben tollerati, senza nuovi segnali di sicurezza. Come hanno sottolineato gli autori dell'analisi presentata al congresso, questi risultati possono aiutare a informare il medico e il paziente nel processo decisionale in merito al profilo beneficio/rischio delle modifiche della dose di abrocitinib.

Abrocitinib è un inibitore selettivo orale della Janus chinasi 1 (JAK1) da assumere una volta al giorno, approvato per il trattamento di pazienti con dermatite atopica da moderata a grave a dosaggi di 100 mg e 200 mg.

I risultati dello studio di fase III JADE REGIMEN hanno supportato come strategie di trattamento efficaci sia l'induzione con abrocitinib 200 mg seguita da un mantenimento con lo stesso dosaggio, sia l'induzione con abrocitinib 200 mg seguita da un mantenimento al dosaggio di 100 mg, con la combinazione di abrocitinib 200 mg e terapia topica come approccio accettabile per riguadagnare la risposta dopo una riacutizzazione.

Il profilo di sicurezza di abrocitinib osservato nello studio rifletteva la dose ricevuta durante il periodo di mantenimento, suggerendo che la sicurezza del farmaco è correlata alla dose corrente piuttosto che a quella iniziale, ha riferito il relatore **Alan Irvine** della Clinical Medicine, School of Medicine, Trinity College Dublin, Dublino, Irlanda.

Valutazione della sicurezza di abrocitinib con un'esposizione fino a 4 anni

L'analisi post hoc dei dati dello studio di estensione di fase III in corso JADE EXTEND ha valutato la sicurezza a lungo termine di abrocitinib con dose costante da 200 mg o con un approccio con 200 per l'induzione seguiti da 100 mg nel mantenimento in pazienti con un'esposizione fino a 4,1 anni.

La coorte a dose costante da 200 mg includeva pazienti che avevano ricevuto il farmaco in tutte le fasi di JADE REGIMEN (induzione in aperto di 12 settimane, periodo di mantenimento di 40 settimane e periodo di salvataggio di 12 settimane per i soggetti in riacutizzazione) e in JADE EXTEND.

La coorte con abrocitinib 200/100 mg includeva pazienti che avevano ricevuto il dosaggio da 200 mg nel periodo di induzione, quello da 100 mg nel periodo di mantenimento e abrocitinib 200 mg nel periodo di salvataggio per i soggetti in riacutizzazione in JADE REGIMEN e che avevano successivamente ricevuto abrocitinib 100 mg in JADE EXTEND. La sicurezza è stata valutata tramite il monitoraggio degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE).

Buona tollerabilità di abrocitinib con entrambi i regimi di dosaggio

L'analisi comprendeva 531 pazienti, inclusi 266 (anni-paziente, PY, 662,2) nella coorte con abrocitinib 200 mg costante e 265 pazienti (PY 648,0) nella coorte con abrocitinib 200/100



mg, con durata del trattamento rispettivamente di 92-1.447 giorni e 91-1.526 giorni.

I tassi di incidenza (IR) per 100 PY sono risultati numericamente inferiori nella coorte abrocitinib 200/100 mg rispetto alla coorte con abrocitinib 200 mg costante per tutti gli effetti collaterali (218,41 vs 260,53), effetti collaterali seri (3,75 vs 5,64), effetti collaterali gravi (5,65 vs 7,24), effetti collaterali che hanno portato all'interruzione (4,60 vs 6,78), infezioni gravi (1,38 vs contro 2,25), tutte le infezioni da herpes zoster (HZ) (3,02 vs 3,95) e infezioni opportunistiche da herpes zoster (0,46 vs 0,90).

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), TEV e neoplasie (escluso il cancro della pelle non melanoma) erano poco frequenti e comparabili in entrambe le coorti. Non sono stati segnalati casi di tubercolosi, infezioni opportunistiche (esclusi tubercolosi ed herpes zoster), trombosi venosa profonda, rhabdomiolisi, rhabdomiolisi/miopia o decesso in entrambe le coorti.

In sintesi, sia il trattamento costante con abrocitinib 200 mg che quello con abrocitinib 200/100 mg per un massimo di 4,1 anni sono stati ben tollerati, senza nuovi segnali di sicurezza osservati rispetto al profilo di sicurezza noto del farmaco. I tassi di incidenza numericamente inferiori di eventi avversi nella coorte con abrocitinib 200/100 mg possono indicare un profilo di sicurezza più favorevole. Nel loro insieme questi dati possono essere di aiuto per medici e pazienti nel processo decisionale in merito al profilo beneficio/rischio relativo alle modifiche della dose di abrocitinib.

Bibliografia

Simpson E et al. Long-Term Safety of Flexible Abrocitinib Dosing in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis With Up to 4.1 Years of Exposure: An Interim Analysis of JADE EXTEND. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Dermatite atopica, upadacitinib superiore al biologico di riferimento nel ridurre drasticamente gravità della malattia e prurito

Nei pazienti adulti e adolescenti con dermatite atopica da moderata a grave il trattamento con upadacitinib si è dimostrato superiore rispetto a dupilumab nel raggiungere una clearance cutanea quasi completa e la risoluzione del prurito dopo 16 settimane, senza nuovi rischi per la sicurezza rispetto al profilo noto di upadacitinib. Sono i risultati dell'analisi primaria dello studio di fase IIIb/IV level Up.

La dermatite atopica è una malattia cutanea infiammatoria cronica caratterizzata da prurito intenso e lesioni cutanee eczematose. Alcuni pazienti continuano a manifestare riacutizzazioni e un notevole carico clinico nonostante l'uso della terapia sistemica. Sia upadacitinib che dupilumab sono approvati in diversi Paesi per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave nei pazienti adolescenti e adulti.

Lo studio multicentrico globale Level Up, randomizzato, in aperto, di fase IIIb/IV, head to head, in cieco, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con upadacitinib rispetto a dupilumab in soggetti adolescenti e adulti con dermatite atopica da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia sistemica o nei quali l'uso di tali terapie era sconsigliato.

Analisi a 16 settimane dei risultati dello studio Level Up

I risultati presentati al congresso si basano sull'analisi primaria dei dati dello studio alla settimana 16. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib 15 mg o dupilumab per 16 settimane (Periodo 1), con un periodo di estensione di ulteriori 16 settimane (fino a 32 settimane totali, Periodo 2) per i partecipanti che non hanno raggiunto una riduzione di almeno il 75% rispetto al basale nell'Eczema Area and Severity Index (EASI 75) dopo le prime 16 settimane.



prof. Antonio Costanzo

Dermatite atopica, upadacitinib dosaggio flessibile ed efficacia maggiore dello standard of care

 **GUARDA IL VIDEO**

I soggetti pazienti trattati con upadacitinib 15 mg sono stati sottoposti a un aumento della dose a 30 mg a partire dalla settimana 4 se mostravano una risposta inferiore a EASI 50 oppure un miglioramento inferiore ai 4 punti rispetto ai valori basali nella media mobile settimanale del punteggio della Worst Pruritus Numerical Rating Scale (WP-NRS) relativa al prurito. La dose è stata aumentata anche in coloro che non hanno raggiunto la risposta EASI 75 con upadacitinib 15 mg a partire dalla settimana 8. Dalla settimana 4 in poi l'uso di farmaci topici come rescue therapy era facoltativo e a discrezione dello sperimentatore.

L'endpoint primario dello studio era il raggiungimento simultaneo di una risposta almeno EASI 90 e di un punteggio di 0/1 (assenza totale o quasi di prurito) nella scala WP-NRS alla settimana 16.

Upadacitinib superiore a dupilumab in tutti gli endpoint di efficacia

Un totale di 920 pazienti (803 adulti e 117 adolescenti) sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib (458) o dupilumab (462). Alla settimana 16 upadacitinib ha mostrato un'efficacia superiore rispetto a dupilumab nell'endpoint primario, grazie a una percentuale significativamente più elevata di pazienti che ha raggiunto contemporaneamente la risposta EASI 90 e il punteggio WP-NRS 0/1 (19,9% vs 8,9% rispettivamente per upadacitinib e dupilumab, $p < 0,0001$), come riferito dal relatore **Kilian Eyerich** del Dipartimento di Dermatologia e Venereologia dell'università di Friburgo in Germania.

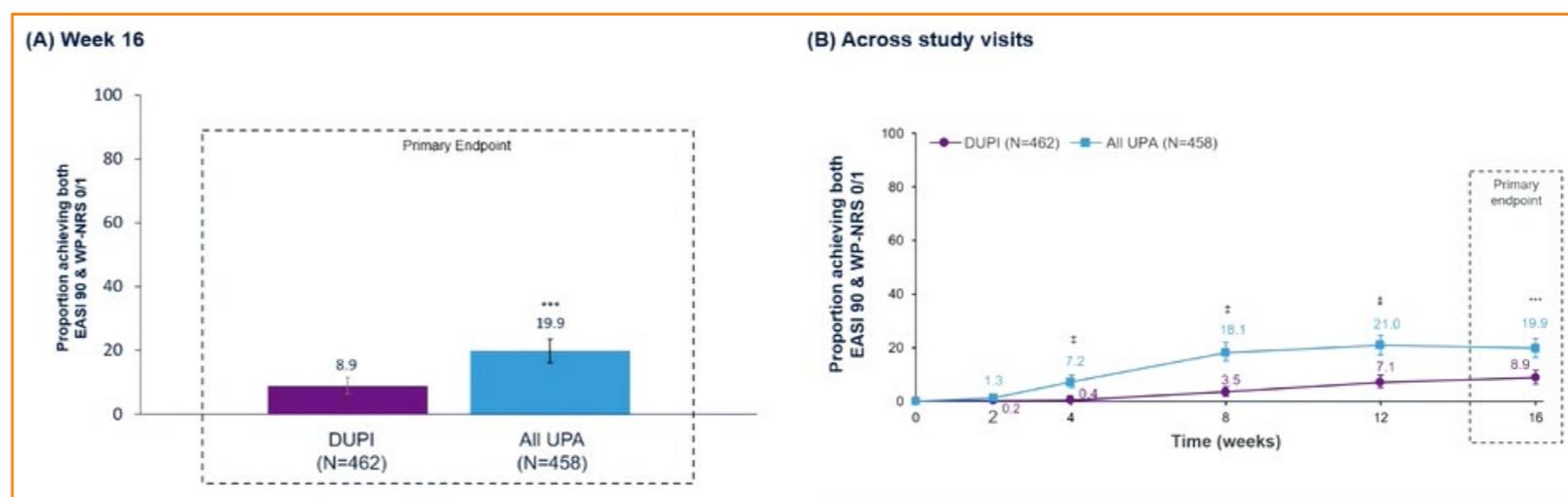


Figura: Percentuali di pazienti con risposta EASI 90 e punteggio WP-NRS di 0/1 alla settimana 16 (A) e nel corso delle diverse visite (B).

Endpoints		DUPI (N=462) % (95% CI)	All UPA* (N=458) % (95% CI)	Adjusted difference % (95% CI)	P value
Primary endpoint	Week 16 EASI 90 and WP-NRS 0/1	8.9 (6.3, 11.5)	19.9 (16.2, 23.5)	11.0 (6.6, 15.5)	<0.0001
Ranked secondary endpoints	Week 16 EASI 90	22.5 (18.7, 26.3)	40.8 (36.3, 45.3)	18.4 (12.5, 24.2)	<0.0001
	Week 16 WP-NRS 0/1 ^b	15.5 (12.2, 18.8) (N=459)	30.2 (26.0, 34.4) (N=454)	14.7 (9.4, 20.0)	<0.0001
	Week 16 improvement in WP-NRS ≥4 ^c	38.1 (33.6, 42.5) (N=457)	54.7 (50.1, 59.3) (N=448)	16.6 (10.2, 23.0)	<0.0001
	Week 4 WP-NRS 0/1 ^b	2.8 (1.3, 4.3) (N=459)	16.1 (12.7, 19.5) (N=454)	13.2 (9.6, 16.9)	<0.0001
	Week 2 WP-NRS 0/1 ^b	1.3 (0.3, 2.3) (N=459)	7.7 (5.3, 10.2) (N=454)	6.4 (3.8, 9.1)	<0.0001
	Week 4 EASI 90	9.7 (7.0, 12.4)	23.8 (19.9, 27.7)	14.1 (9.4, 18.8)	<0.0001
	Week 2 EASI 75	8.2 (5.7, 10.7)	26.7 (22.7, 30.8)	18.6 (13.9, 23.3)	<0.0001
	Week 16 EASI 100	5.6 (3.5, 7.7)	14.8 (11.6, 18.1)	9.3 (5.4, 13.1)	<0.0001

Figura: Raggiungimento degli endpoint primario e secondari chiave.

Upadacitinib si è anche dimostrato superiore a dupilumab nel raggiungimento di tutti gli endpoint secondari classificati, incluse la risposta cutanea e la riduzione del prurito a vari livelli di risposta e punti temporali.

«Un messaggio interessante e importante è che, nel complesso, in quasi il 70% dei pazienti la dose è stata aumentata da 15 a 30 mg, ma nei soggetti che hanno effettivamente raggiunto l'endpoint primario non era sempre necessaria un'escalation della dose» ha sottolineato Eyerich. «Infatti il 52% di quanti hanno effettivamente raggiunto l'endpoint pri-



mario ha mantenuto la dose da 15 mg mentre il 48% è passato a upadacitinib 30 mg».

Nello studio non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza durante il Periodo 1. Le percentuali di pazienti con qualsiasi evento avverso emerso dal trattamento sono state più elevate per upadacitinib (65,3%) rispetto a dupilumab (52,7%). Gli eventi avversi gravi e gli effetti collaterali che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati simili con i due farmaci, senza differenze nell'incidenza di eventi avversi gravi (0,9%).

L'effetto collaterale più frequente è stata la nasofaringite sia per upadacitinib che per dupilumab. È stata segnalata un'infezione grave (0,2%) con dupilumab e nessuna con upadacitinib. Si sono verificate cinque infezioni opportunistiche (escluse tubercolosi e herpes zoster) con upadacitinib (tutti eczema herpeticum) e nessuna con dupilumab. Non sono state segnalate neoplasie maligne, eventi avversi cardiaci maggiori, eventi tromboembolici venosi o decessi in entrambi i gruppi di trattamento.

In sintesi:

- Il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave con upadacitinib iniziato alla dose di 15 mg e aumentata a 30 mg in funzione della risposta clinica ha dimostrato superiorità rispetto a dupilumab per l'endpoint primario di raggiungimento simultaneo di una clearance cutanea quasi completa (EASI 90) e di prurito da assente a scarso (WP-NRS 0/1) alla settimana 16 e per tutti gli endpoint secondari classificati.
- La differenza nella risposta con i due farmaci è stata osservata precocemente alla prima settimana di trattamento per la riduzione del prurito e alla seconda settimana per la clearance cutanea (EASI 75/90/100).
- Non sono stati identificati nuovi rischi per la sicurezza rispetto ai profili noti di upadacitinib e dupilumab dopo 16 settimane.

Bibliografia

Silverberg JI et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results of an Open-label, Efficacy Assessor-Blinded Head-to-Head Phase 3b/4 Study (Level Up). Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Il beneficio di upadacitinib sui sintomi della dermatite atopica si mantiene fino quasi tre anni trattamento

Nel trattamento dei pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave, la monoterapia giornaliera con upadacitinib ha consentito di ridurre al minimo o risolvere completamente la sintomatologia cutanea, come prurito e dolore, con benefici che si sono mantenuti fino a quasi tre anni di terapia, supportando l'efficacia del farmaco a lungo termine.

La dermatite atopica è una malattia infiammatoria cronica della pelle caratterizzata da molteplici manifestazioni cutanee come prurito intenso, eruzione cutanea, secchezza e dolore, che può avere un impatto negativo sulla qualità della vita del paziente. Quando si valutano gli effetti a lungo termine del trattamento, la valutazione della percezione del paziente riguardo ai sintomi consente una migliore comprensione dei benefici della terapia.

Upadacitinib, un inibitore selettivo orale della Janus chinasi (JAK) approvato per il trattamento degli adolescenti e negli adulti con dermatite atopica da moderata a grave, ha precedentemente dimostrato di fornire miglioramenti rapidi e duraturi nei sintomi cutanei della malattia riferiti dai pazienti per 52 settimane negli studi clinici di fase III Measure Up 1 e Measure Up 2.

I due trial, con disegno identico, in doppio cieco, controllati con placebo, hanno valutato la monoterapia con upadacitinib su pazienti di età compresa tra 12 e 75 anni affetti da dermatite atopica da moderata a grave, randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere upadacitinib 15 o 30 mg una volta al giorno oppure placebo.

Alla settimana 16, i pazienti nel gruppo placebo sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con uno dei due dosaggi di upadacitinib, mentre quelli inizialmente assegnati al trattamento attivo hanno mantenuto il regime assegnato durante il periodo di estensione in cieco.

Effetto di upadacitinib sui sintomi riferiti dai pazienti

Questa analisi, il cui scopo era valutare gli effetti della terapia sui sintomi cutanei riferiti dai pazienti nel corso di 140 settimane, ha incluso i soggetti assegnati ai gruppi upadacitinib 15 o 30 mg all'inizio dello studio. I sintomi cutanei sono stati valutati tramite l'Atopic Dermatitis Symptom Scale (ADerm-SS), uno strumento comprendente 11 voci, ciascuna valutata con un punteggio da 0 a 10 dove il più elevato indica sintomi peggiori e zero indica l'assenza di sintomi.

La risposta al trattamento con upadacitinib è stata valutata per ogni elemento ADerm-SS alle settimane 16, 52 e 140 come percentuali di pazienti che hanno raggiunto sintomi cutanei minimi o assenti (ad esempio, nei soggetti con un punteggio basale >1 che hanno raggiunto un punteggio di 0 o 1 durante il trattamento con upadacitinib) e come percentuali di pazienti con un punteggio basale ≥4 che hanno raggiunto un miglioramento significativo (considerato nell'analisi attuale come una riduzione di almeno 4 punti).



The ADerm-SS measures 11 signs and symptoms of AD at their worst over a 24-hour recall period

Itch While Asleep
Itch While Awake



Skin Pain
Skin Cracking Pain



Skin Cracking
Dry Skin
Skin Flaking



Rash



Skin Thickening



Bleeding
Oozing



Numerical Rating Scale, scored for each ADerm-SS item

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

None

Worst possible

I benefici di upadacitinib perdurano fino a quasi tre anni di trattamento

Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto sintomi cutanei della dermatite atopica minimi o assenti con upadacitinib 15 mg alla settimana 16 (35%–64% tra i tipi di sintomi) sono generalmente aumentate fino alla settimana 52 (39%–73%) e sono perdurate fino alla settimana 140 (40%–73%).

Sintomi cutanei assenti o minimi con upadacitinib 30 mg sono stati generalmente mantenuti dalla settimana 16 (52%–80%) fino alle settimane 52 (48%–77%) e 140 (50%–80%), ha riferito il relatore **Raj Chovatiya** della Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Chicago Medical School e del Center for Medical Dermatology and Immunology Research di Chicago.

Risultati simili sono stati osservati con upadacitinib 15 mg e 30 mg per il raggiungimento di miglioramenti significativi nei sintomi cutanei della malattia. I tassi di risposta con la dose da 15





Figura: Raggiungimento di un punteggio ADerm-SS di 0 o 1 con upadacitinib 15 mg

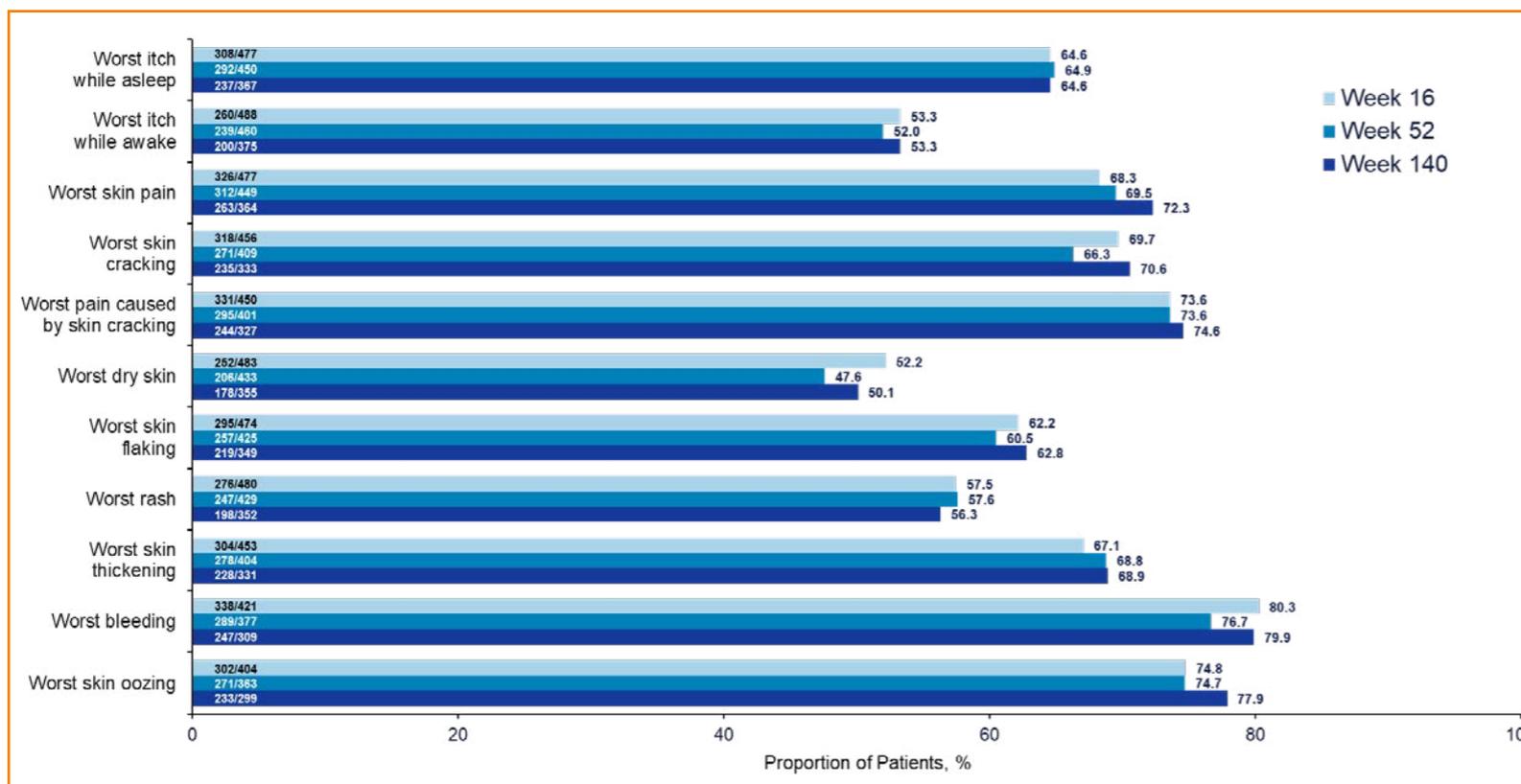


Figura: Raggiungimento di un punteggio ADerm-SS di 0 o 1 con upadacitinib 30 mg

mg alla settimana 16 (61%–75%) sono generalmente aumentati fino alla settimana 52 (67%–80%) e sono perdurati fino alla settimana 140 (64%–82%). Miglioramenti significativi nei sintomi cutanei con upadacitinib 30 mg sono stati mantenuti dalla settimana 16 (73%–86%) fino alle settimane 52 (72%–86%) e 140 (75%–88%). Percentuali numericamente più elevate di pazienti trattati con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg hanno ottenuto un miglioramento dei sintomi cutanei alle settimane 16, 52 e 140.

In sintesi, il trattamento dei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave con upadacitinib giornaliero in monoterapia (15 mg o 30 mg) è stato associato al raggiungimento di sintomi cutanei minimi o assenti, tra cui prurito, dolore e altre manifestazioni cutanee, con tassi di miglioramento numericamente più elevati con la dose da 30 mg. I benefici si sono mantenuti fino alla settimana 140, dimostrando l'efficacia a lungo termine del farmaco nella gestione dei sintomi della dermatite atopica.

Bibliografia

Chovatiya R et al. Sustained Achievement of No or Minimal Patient-Reported Atopic Dermatitis Skin Symptoms With Long-Term Upadacitinib Use: Week 140 Results From Phase 3 Measure Up 1 and Measure Up 2 Clinical Trials. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Dermatite atopica, abrocitinib efficace nel lungo termine anche con precedente esposizione sistemica

Nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave abrocitinib ha fornito un'efficacia sostenuta a lungo termine per oltre 2 anni indipendentemente dalla precedente esposizione alle terapie sistemiche, che ha avuto un impatto solo modesto sulla risposta al farmaco, secondo i risultati di un'analisi post hoc degli studi del programma clinico di fase III JADE.

I pazienti che soffrono di dermatite atopica da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata alle terapie topiche potrebbero richiedere un trattamento con farmaci sistemici. Nei soggetti con altre condizioni infiammatorie croniche, come la psoriasi, una precedente esposizione alle terapie sistemiche influisce sull'efficacia del successivo trattamento sistemico, pertanto in questa analisi i ricercatori hanno valutato l'efficacia a lungo termine di abrocitinib, un inibitore orale selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1) da assumere una volta al giorno, nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave con precedente esposizione alle terapie sistemiche.

Valutazione dell'effetto di abrocitinib in funzione di una precedente terapia sistemica

L'analisi ha incluso i dati di pazienti randomizzati a ricevere abrocitinib (200 e 100 mg) oppure placebo negli studi di fase III JADE MONO-1, MONO-2, COMPARE, TEEN, MOA e DARE, e successivamente arruolati nello studio di estensione in corso EXTEND. I pazienti potrebbero aver ricevuto la loro prima dose

di abrocitinib in JADE EXTEND se erano stati randomizzati al placebo nei trial di fase III precedenti.

I partecipanti sono stati classificati in base alla precedente esposizione a corticosteroidi orali (n=446), metotrexato (tutte le vie di somministrazione, n=21), ciclosporina sistemica (n=213), farmaci biologici (incluso dupilumab) (n=70), almeno 2 terapie sistemiche (n=126) o nessuna terapia sistemica (naïve, n=1.054) prima dell'arruolamento nello studio principale.

Sono stati misurati le percentuali di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento di almeno il 75/90% rispetto al basale nell'Eczema Area and Severity Index (EASI 75/90), un punteggio di 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nell'Investigator's Global Assessment (IGA 0/1) con un miglioramento di almeno 2 punti rispetto al basale, un miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale nel punteggio della Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS4), un punteggio PP-NRS di 0/1 (assenza totale o quasi di prurito) con una riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale fino alla settimana 112. I dati sono riportati come osservati.

Mantenimento a lungo termine dell'efficacia indipendentemente da una precedente esposizione alle terapie sistemiche

L'analisi ha coinvolto pazienti esposti in precedenza a corticosteroidi orali (n=446), metotrexato (n=21), ciclosporina siste-



mica (n=213), farmaci biologici (n=70), almeno 2 terapie sistemiche (n=126) e 1.054 soggetti naïve alla terapia sistemica.

Le risposte di efficacia sono perdurate fino alla settimana 112 di trattamento continuo con abrocitinib 200 mg e 100 mg in tutti i sottogruppi. Le risposte EASI 75, EASI 90, IGA 0/1, PP-NRS4 e PP-NRS 0/1 erano ampiamente dose-dipendenti nei sottogruppi.

In particolare, il 43,6%-83,3% dei pazienti ha ottenuto la risposta stringente EASI 90 e il 27,8%-75,0% ha ottenuto uno stato di assenza di prurito (PP-NRS 0/1) con entrambe le dosi di abrocitinib nei sottogruppi in base alla precedente esposizione a corticosteroidi orali, metotrexato, ciclosporina sistemica e almeno 2 terapie sistemiche dopo 112 settimane di trattamento con abrocitinib.

Nel sottogruppo sottoposto a una precedente terapia biologica, il 28,6%-45,5% dei pazienti nei gruppi di trattamento con abrocitinib 100 mg e 200 mg ha raggiunto la risposta EASI 90 e il 33,3% uno stato di assenza di prurito.

Le risposte di efficacia alla settimana 112 con abrocitinib tendevano a essere inferiori nei pazienti con precedente esposizione a terapia sistemica rispetto ai soggetti naïve a tale trattamento, eccetto che nel sottogruppo metotrexato, probabilmente a causa delle piccole dimensioni del campione.

«In conclusione, la precedente esposizione a terapie sistemiche ha avuto solo un impatto modesto sulla risposta ad abrocitinib. È importante notare che entrambe le dosi del farmaco hanno fornito un'efficacia sostenuta a lungo termine per oltre 2 anni nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave, indipendentemente dalla precedente esposizione a terapie sistemiche» hanno scritto gli autori guidati da **Melinda Gooderham** del SKiN Centre for Dermatology di Peterborough e della Queen's University di Kingston, Ontario, Canada «I miglioramenti a lungo termine con abrocitinib si sono generalmente verificati in modo dose-dipendente nei sottogruppi, in linea con la popolazione complessiva degli studi».

Bibliografia

Gooderham M et al. Long-Term Efficacy of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Had Prior Exposure to Systemic Therapies: A Post Hoc Analysis of JADE EXTEND. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Dermatite atopica, con abrocitinib più pazienti senza lesioni e prurito rispetto al biologico di riferimento

Un numero maggiore di soggetti affetti da dermatite atopica da moderata a grave trattati con abrocitinib 100 mg ha ottenuto una risposta stringente composta di clearance cutanea quasi completa/completa e la risoluzione del prurito rispetto ai pazienti sottoposti a dupilumab o placebo. I risultati di un'analisi post hoc del trial di fase III JADE COMPARE presentata al congresso confermano che il farmaco può fornire una risposta completa e robusta in questa popolazione di pazienti.

La dermatite atopica è una condizione cutanea infiammatoria cronica che si manifesta con lesioni eczematose ricorrenti e prurito intenso. I pazienti affetti dalla forma più grave della malattia che non rispondono alla terapia topica possono ricevere terapie sistemiche, tra cui dupilumab per via sottocutanea alla dose di 300 mg ogni 2 settimane oppure abrocitinib, un inibitore selettivo della Janus chinasi 1 (JAK1) per via orale alla dose giornaliera di 100 o 200 mg.

Nello studio di fase III JADE DARE, i pazienti trattati con abrocitinib 200 mg in aggiunta alla terapia topica hanno mostrato un esordio più precoce della risposta a partire già dalla 2a settimana e un vantaggio rispetto a dupilumab su endpoint molto stringenti, definiti come un miglioramento di almeno il 90/100% rispetto al basale nell'Eczema Area and Severity Index (EASI 90/100) che si è mantenuto fino alla fine dello studio alla settimana 26.

In un'analisi post hoc di JADE DARE, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con abrocitinib 200 mg ha ottenuto una risposta combinata composta da EASI 90 e da un punteggio di 0 o 1 (assenza o quasi di prurito) nella Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) rispetto a dupilumab dalla settimana 2 alla settimana 26.

Negli endpoint più rigorosi abrocitinib 100 mg superiore a dupilumab e placebo

L'analisi post hoc presentata al congresso ha valutato l'efficacia di abrocitinib alla dose giornaliera di 100 mg rispetto a dupilumab 300 mg ogni due settimane (dopo una dose di carico di 600 mg) oppure placebo nel raggiungimento di endpoint stringenti nel trial JADE COMPARE.

I ricercatori hanno analizzato i dati relativi a 238, 242 e 131 pazienti trattati rispettivamente con abrocitinib 100 mg, dupilumab e placebo. Già dalla settimana 2 una percentuale maggiore di partecipanti ha raggiunto l'endpoint composito EASI 90 + PP-NRS 0/1 dopo il trattamento con abrocitinib 100 mg rispetto a dupilumab e placebo e ha continuato ad aumentare fino alla fine dello studio alla settimana 16 (20,2% vs 15,5% e 5,4%).



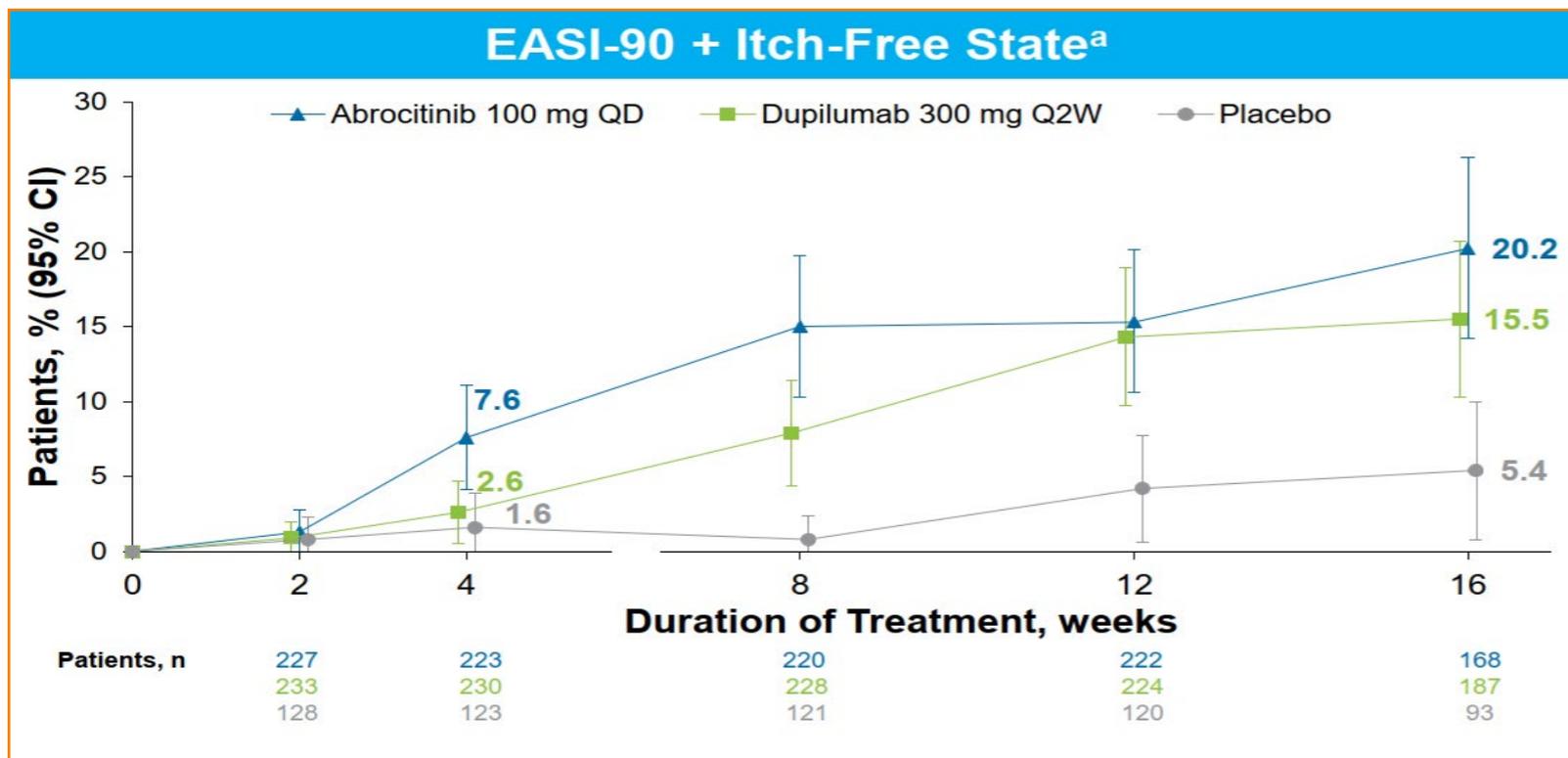


Figura: Efficacia a breve termine di abrocitinib 100 mg nel raggiungimento di endpoint stringenti (EASI 90 e assenza di prurito) nello studio JADE COMPARE.

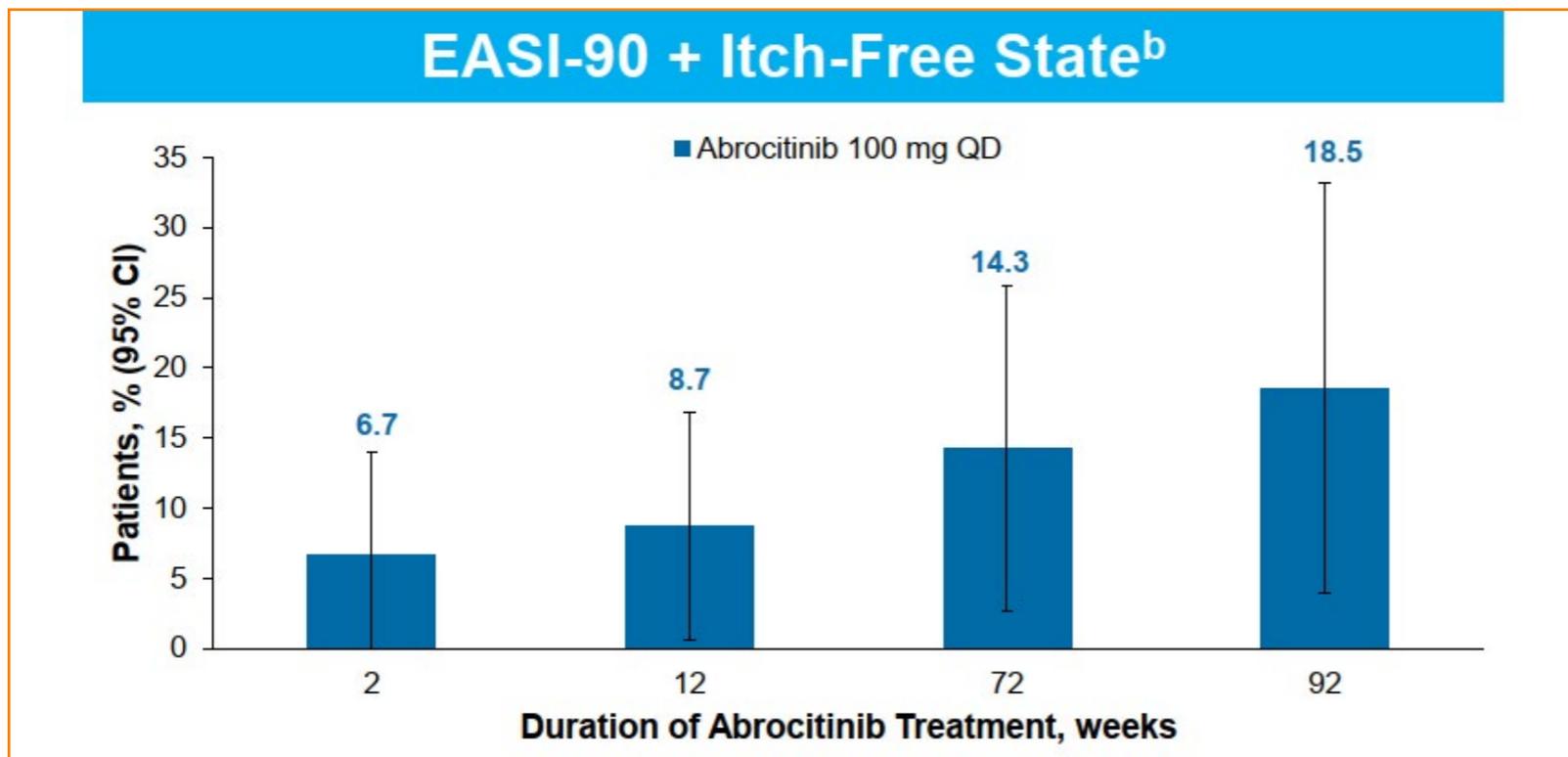


Figura: Efficacia a lungo termine di abrocitinib 100 mg nel raggiungimento di endpoint stringenti (EASI 90 e assenza di prurito) nei soggetti non responder a dupilumab.

I risultati alla settimana 16 dello stesso set di dati hanno mostrato una percentuale più elevata di pazienti che ha raggiunto la risposta molto rigorosa EASI100 (risoluzione completa della gravità della malattia) e un punteggio di 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nell'Investigator's Global Assessment (IGA) dopo il trattamento con abrocitinib 100 mg rispetto a dupilumab o placebo.

La risposta EASI 100 è stata ottenuta dal 12,7%, 5,2% e 4,0% dei pazienti sottoposti rispettivamente ad abrocitinib 100 mg, dupilumab e placebo, e il punteggio IGA di 0 dal 12,6%, 6,5% e 4,8% dei soggetti.

In un'analisi separata sono stati valutati i dati dei pazienti non responder a dupilumab in JADE COMPARE che sono stati successivamente arruolati nello studio JADE EXTEND e sono stati randomizzati a ricevere abrocitinib 100 mg. Una percentuale sostanziale di pazienti che non hanno raggiunto l'endpoint composito EASI 90 + assenza di prurito con dupilumab alla settimana in JADE COMPARE ha raggiunto questo obiettivo rigoroso con il trattamento con abrocitinib 100 mg per 92 settimane in JADE EXTEND

In conclusione, ha riportato il relatore **Stephan Weidinger** dello University Hospital Schleswig-Holstein di Kiel, in Germania:

I pazienti trattati con abrocitinib 100 mg hanno raggiunto la risposta rigorosa composta di clearance cutanea quasi completa/completa e uno stato senza prurito più rapidamente rispetto a quelli trattati con dupilumab o placebo

Il trattamento con abrocitinib 100 mg ha determinato una percentuale maggiore di pazienti che ha raggiunto l'endpoint composto rispetto a dupilumab o placebo tra quelli con prurito grave al basale

Percentuali sostanziali di pazienti che in precedenza non avevano raggiunto una risposta EASI 90 più uno stato di assenza di prurito con dupilumab hanno ottenuto questo risultato dopo il trattamento con abrocitinib 100 mg

Il trattamento con abrocitinib 100 mg può fornire una risposta robusta, a partire dall'inizio del trattamento, nei pazienti con dermatite atopica da moderata a grave.

Bibliografia

Weidinger S et al. Stringent Efficacy Response of Skin Clearance and Itch-Free State With Abrocitinib 100 mg Versus Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of JADE COMPARE. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



ECZEMA CRONICO DELLE MANI

Eczema cronico delle mani, confermato il beneficio a lungo termine di delgocitinib in crema

Eczema cronico delle mani severo, delgocitinib esce vincitore nel confronto testa a testa con alitretinoina



Eczema cronico delle mani, confermato il beneficio a lungo termine di delgocitinib in crema

Nei pazienti con eczema cronico delle mani il trattamento topico con delgocitinib in crema è stato efficace nel ridurre la gravità della condizione in tutti i sottotipi della malattia dopo 16 settimane, con effetti crescenti osservati fino alla settimana 52, secondo i risultati di una analisi post hoc degli studi clinici di fase III DELTA 1, 2 e 3.

L'eczema cronico delle mani (Chronic Hand Eczema, CHE) è una malattia cutanea infiammatoria, eterogenea e multifattoriale associata a significativi oneri psicologici, funzionali, sociali e occupazionali. Si presenta sotto forma di diversi sottotipi eziologici e clinici, come l'eczema atopico delle mani, la dermatite da contatto irritativa e allergica e l'eczema delle mani ipercheratosico o vescicolare.

«Nel paziente con eczema cronico delle mani, che è una patologia complessa, la scelta del trattamento è fortemente condizionata dalla gravità della malattia, quindi si parte con un trattamento prevalentemente a carattere emolliente/idratante con la finalità di ristrutturare la barriera cutanea nelle forme lievi. In quelle moderate si ricorre all'impiego dei corticosteroidi topici di bassa e media potenza per arrivare invece nelle forme gravi a utilizzare i corticosteroidi anche ad alta potenza per via topica o sistemica» ha spiegato a Pharmastar il prof. **Luca Stingeni**, Direttore della Struttura Complessa di Dermatologia del Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia.

«L'unico farmaco attualmente disponibile e autorizzato per il trattamento sistemico dell'eczema cronico severo delle mani in Italia è l'alitretinoina» ha continuato. «Di recente l'Unione Europea ha approvato delgocitinib, un farmaco innovativo perché agisce su diversi percorsi del processo infiammatorio, e questa caratteristica lo rende particolarmente duttile per intervenire sulle varie manifestazioni cliniche e sui meccanismi patogenetici che sono alla base dei vari quadri clinici che si configurano sotto l'acronimo CHE, ovvero eczema cronico delle mani».



prof. Luca Stingeni

Eczema cronico delle mani, delgocitinib il primo trattamento in crema anche per i pazienti italiani

 **GUARDA IL VIDEO**

Nei pazienti con malattia da moderata a severa, la crema topica a base dell'inibitore pan-Janus chinasi delgocitinib ha dimostrato di migliorare significativamente tutti gli endpoint di efficacia chiave rispetto alla sola crema veicolo negli studi registrativi di fase III DELTA 1 e DELTA 2 e nello studio in aperto DELTA 3 quando utilizzata a lungo termine secondo necessità, con un buon profilo di tollerabilità nel corso di 52 settimane di trattamento.

Scopo dell'analisi post hoc degli studi DELTA 1, 2 e 3 presentata al congresso era valutare l'efficacia dell'applicazione topica due volte al giorno di delgocitinib in crema (20 mg/g) alle settimane 16 e 52 in base ai sottotipi di CHE negli adulti con malattia da moderata a severa.

Analisi dei dati aggregati di tre studi clinici di fase III

La valutazione dei dati aggregati ha incluso 638 pazienti dai tre studi menzionati. In DELTA 3, i pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 16 settimane nei trial DELTA 1 o DELTA 2 hanno continuato a usare la crema di delgocitinib secondo necessità per 36 settimane (per un totale quindi di 52 settimane) in base al punteggio dell'Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE).

L'endpoint primario di DELTA 1 e 2 era il successo del trattamento (punteggio di 0/1 che equivale a una pelle libera/quasi libera da lesioni) nell'Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE TS) a 16 settimane con un miglioramento di almeno 2 gradi rispetto al basale. Uno degli endpoint secondari chiave era una riduzione di almeno il 75% rispetto al basale nell'Hand Eczema Severity Index (HECSI 75) sempre dopo 16 settimane.

Per questa analisi, i dati sono stati valutati a 16 e a 52 settimane in base al sottotipo CHE principale del paziente, ovvero eczema atopico delle mani (n=225), eczema ipercheratosico delle mani (n=143), dermatite irritativa da contatto (n=123), dermatite allergica da contatto (n=78) ed eczema vescicolare delle mani (n=69).

Il successo del trattamento aumenta nel tempo in tutti i sottotipi di CHE

Le risposte IGA-CHE TS e HECSI 75 sono state raggiunte alle settimane 16 e 52 rispettivamente dal 24,3% e dal 49,4% dei pazienti trattati con delgocitinib e almeno una volta durante le prime 16 settimane di trattamento rispettivamente dal 42,0% e dal 66,5% dei soggetti, percentuali che hanno continuato ad aumentare fino al 59,9% e all'83,5%, rispettivamente, dopo 52 settimane di trattamento.

Entro la settimana 52 l'IGA-CHE TS è stato raggiunto almeno una volta dal 75,7% (dermatite irritativa da contatto), dal 72,5% (eczema vescicolare delle mani), dal 66,0% (dermatite allergica da contatto), dal 58,9% (eczema atopico delle mani) e dal 38,2%

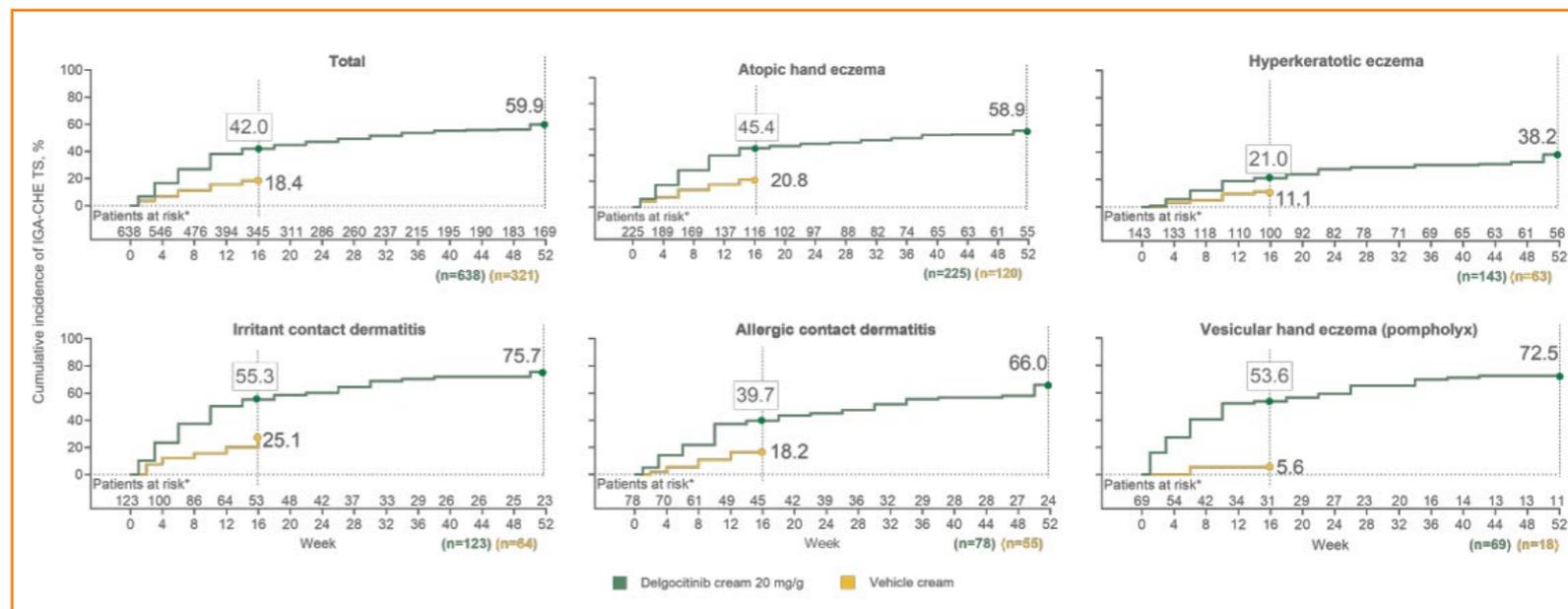


Figura: Incidenza cumulativa del successo IGA-CHE TS in base ai sottotipi di CHE.

(eczema ipercheratosico delle mani) dei pazienti trattati con la crema attiva.

La risposta HECSI 75 è stata raggiunta almeno una volta dal 92,5% (dermatite irritativa da contatto), dall'87,7% (eczema vescicolare delle mani), dall'89,4% (dermatite allergica da contatto), dall'84,7% (eczema atopico delle mani) e dal 68,6% (eczema ipercheratosico delle mani) tra i pazienti trattati con delgocitinib.

«I dati che derivano dall'analisi dei trial DELTA documentano un impatto importante sulla gestione della patologia in termini sia di lesioni obiettive, quindi rilevabili attraverso un esame clinico da parte dello specialista, che soprattutto dei Patient Reported Outcomes, ovvero quei parametri clinici che vengono riferiti dai pazienti. Dimostrano l'efficacia del farmaco sul controllo delle lesioni cutanee e sui sintomi associati a questa patologia, come il prurito e il dolore localizzato alle mani che deteriorano fortemente la qualità di vita di questi pazienti» ha commentato Stingeni.

Come sintetizzato dal relatore **Robert Bissonnette** di InnoVaderm Research, Montreal, Canada, la crema a base di delgocitinib 20 mg/g si è dimostrata efficace in tutti i sottotipi di CHE dopo 16 settimane di terapia con effetti crescenti del trattamento osservati fino alla settimana 52, ed è stata ben tollerata, supportandone il beneficio a lungo termine nei pazienti con CHE da moderato a severo.

Bibliografia

Bissonnette R et al. Treatment response of delgocitinib cream according to Chronic Hand Eczema (CHE) subtypes in adults with moderate to severe CHE: results from the Phase 3 DELTA 1, DELTA 2, and DELTA 3 trials. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

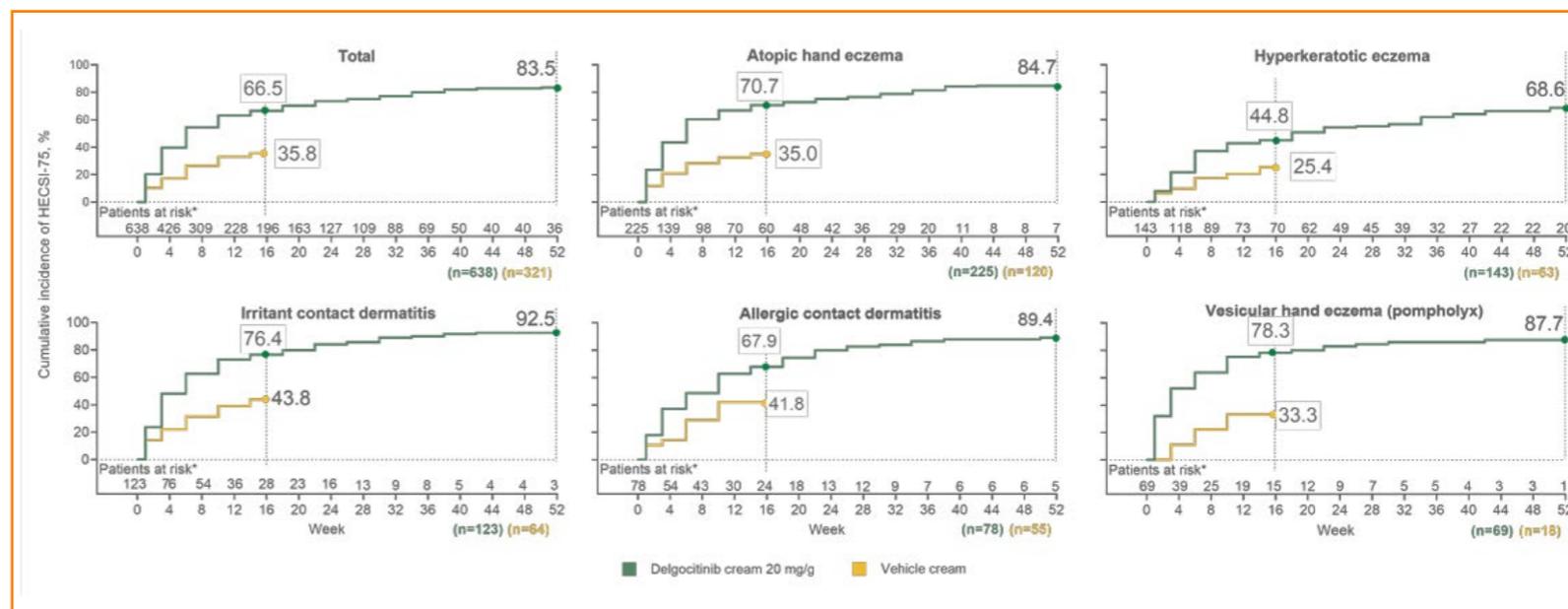


Figura: Incidenza cumulativa della risposta HECSI 75 in base ai sottotipi di CHE..



Eczema cronico delle mani severo, delgocitinib esce vincitore nel confronto testa a testa con alitretinoina

Il trattamento topico con delgocitinib crema ha un'efficacia significativamente superiore rispetto alle capsule di alitretinoina per via orale nei pazienti adulti con sull'eczema cronico delle mani (CHE) severo. È quanto emerge dai risultati dello studio testa a testa di fase 3 della durata di 24 settimane DELTA FORCE, presentato al congresso.

Delgocitinib crema 20 mg/g è un inibitore topico sperimentale della pan-Janus chinasi (JAK). Inibisce l'attivazione della segnalazione JAK-STAT, che svolge un ruolo chiave nella patogenesi del CHE. La fisiopatologia è caratterizzata da disfunzione della barriera cutanea, infiammazione della pelle e alterazioni del microbioma cutaneo.

Questa crema rappresenta un potenziale trattamento per pazienti adulti con CHE da moderato a grave, per i quali i corticosteroidi topici sono inadeguati o inappropriati.

Il CHE è definito come un eczema delle mani (HE) che dura per più di tre mesi o che recidiva due o più volte nell'arco di un anno. Si tratta di uno dei disturbi cutanei più comuni delle mani, con un tasso di prevalenza di circa il 4,7%.

In un numero consistente di pazienti, l'HE può trasformarsi in una condizione cronica. Il CHE è un disturbo fluttuante caratterizzato da prurito e dolore e i pazienti possono presentare se-

gni come eritema, desquamazione, lichenificazione, ipercheratosi, vescicole, edema e fessurazioni su mani e polsi.

Nei pazienti con CHE da moderato a grave, delgocitinib crema ha dimostrato un miglioramento significativo in tutti i principali endpoint di efficacia ed è stato ben tollerato rispetto al veicolo crema negli studi di fase 3 DELTA 1 e DELTA 2, nonché quando usato a lungo termine secondo necessità nel trial DELTA 3 in aperto.

Lo studio DELTA FORCE

Lo scopo dello studio di fase 3 DELTA FORCE, testa a testa, è stato quello di confrontare l'efficacia, l'effetto sulla qualità della vita (QoL) correlata alla salute e la sicurezza delle applicazioni topiche due volte al giorno di delgocitinib crema (20 mg/g) con la somministrazione orale di capsule di alitretinoina una volta al giorno in adulti con CHE grave.

Oltre a delgocitinib crema, l'alitretinoina è l'unico altro trattamento attualmente approvato nell'Unione Europea per il trattamento specifico del CHE grave nei pazienti che non rispondono ai corticosteroidi topici.

DELTA FORCE è stato uno studio randomizzato, in cieco, controllato da revisori e multisito. Soggetti adulti (di età ≥18 anni)



con CHE grave sono stati randomizzati 1:1 a delgocitinib crema (n=254) o alitretinoina orale (n=259) per 24 settimane.

L'endpoint primario è stato il cambiamento nel punteggio del Hand Eczema Severity Index score (HECSI) dal basale alla settimana (W) 12. Gli endpoint secondari chiave sono stati: il miglioramento di almeno il 90% dell'HECSI (HECSI-90) alla W12, l'Investigator's Global Assessment for CHE treatment success (IGA-CHE TS) alla W12 (definito come punteggio IGA-CHE di 0/1, cioè risolto o quasi), le variazioni, dal basale a W12, nei punteggi di prurito e dolore dell'Hand Eczema Symptom eDiary (HESD), nonché l'area sottesa alla curva (AUC) per HEC-SI-90 e la variazione nel punteggio del Dermatology Life Quality Index (DLQI), la variazione di HECSI dal basale alla W24. Gli endpoint secondari di sicurezza hanno incluso il numero di eventi avversi (AE), AE gravi (SAE) e AE che hanno portato all'interruzione dello studio.

I risultati

Si è osservata una diminuzione media dei minimi quadrati (LS) significativamente maggiore di HECSI dal basale a W12 con delgocitinib crema (67,6) rispetto ad alitretinoina (51,5; $p < 0,001$).

A W12, sono stati raggiunti HECSI-90 (38,6% vs 26,0%; $p = 0,003$) e IGACHETS (27,2% vs 16,6%; $p = 0,004$) da una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con delgocitinib crema rispetto ad alitretinoina.

Una maggiore diminuzione media LS dal basale è stata osservata con delgocitinib crema vs alitretinoina nel punteggio HESD relativo al prurito/dolore alla W12 (3,0/2,9 vs 2,4/2,3; $P \leq 0,018$) e nell'HECSI a W24 (69,6 vs 45,1; $P < 0,001$); la LS media dell'AUC per HECSI-90 (49,2 vs 34,9; $P < 0,001$) e l'AUC per

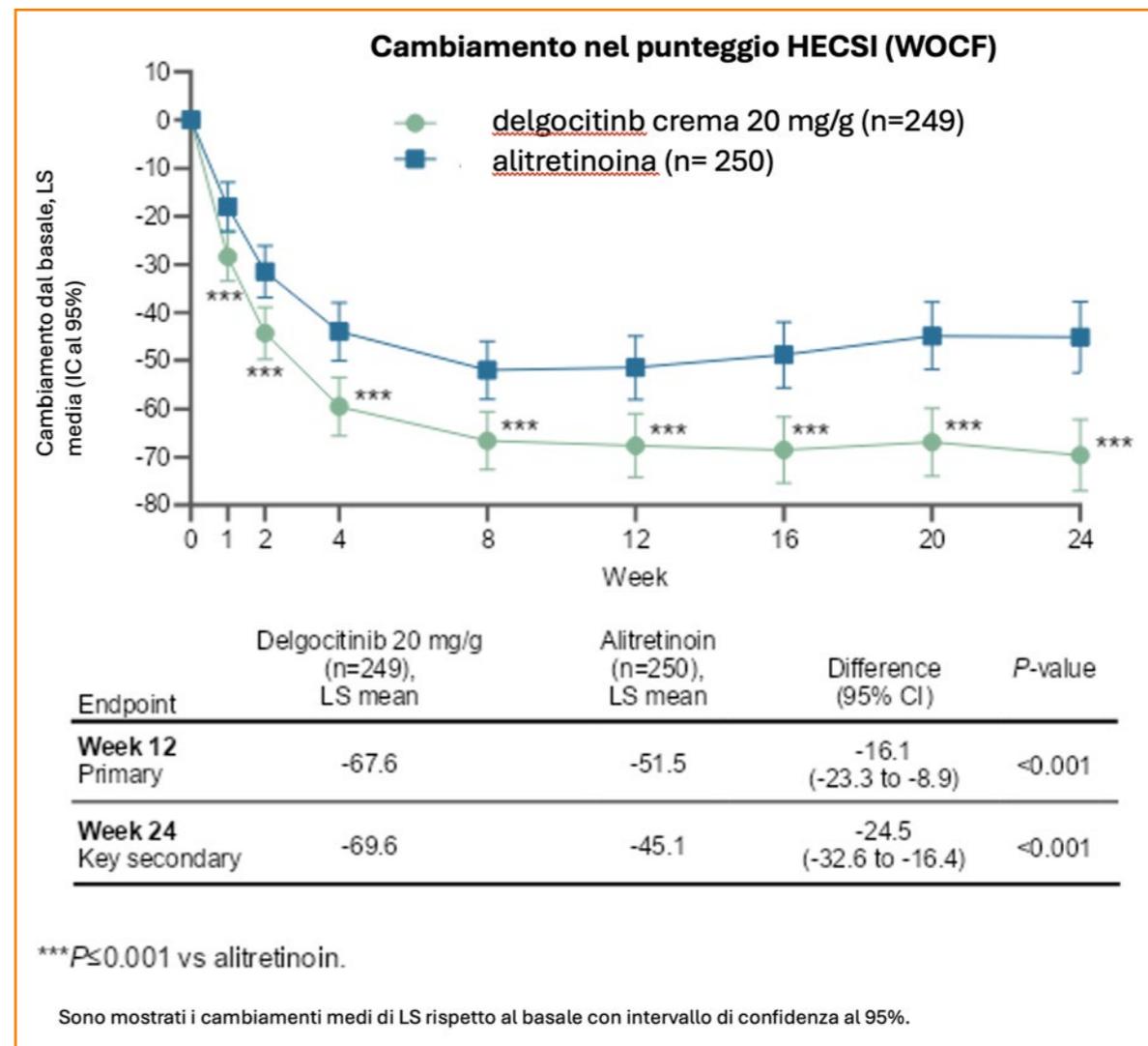


Figura. Nel corso delle 24 settimane, con delgocitinib crema si è osservata una riduzione maggiore nel punteggio HECSI, rispetto al basale vs alitretinoina

la variazione di DLQI (1124,7 vs 790,7; $P < 0,001$) sono risultate più alte con delgocitinib crema rispetto ad alitretinoina.

Nel gruppo delgocitinib crema, rispetto al gruppo alitretinoina, sono stati riportati rispettivamente meno AE (numero di eventi [E]=280 in 125 [49,4%] pazienti vs E=620 in 188 [76,1%] pazienti), SAE (E=5 in 5 [2,0%] pazienti vs E=12 in 12 [4,9%] pazienti) e AE che hanno portato all'interruzione totale del farmaco (E=4 in 3 [1,2%] pazienti vs E=44 in 25 [10,1%] pazienti).

Conclusioni

Nell'ambito dell'endpoint primario e di tutti gli endpoint secondari chiave, delgocitinib crema 20 mg/g ha dimostrato superiori effetti terapeutici, miglioramenti della QoL e un profilo di sicurezza più favorevole rispetto all'alitretinoina orale nell'arco di 24 settimane.

I risultati emersi dallo studio evidenziano il vantaggio di delgocitinib crema rispetto all'alitretinoina nel trattamento dei pazienti con CHE grave.

Bibliografia

Giménez-Arnau A et al. DELTA FORCE trial: A 24-week head-to-head phase 3 trial comparing the efficacy and safety of topical delgocitinib cream with oral alitretinoin capsules in adults with severe chronic hand eczema. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



IDROSADENITE SUPPURATIVA

Bimekizumab efficace nell'idrosadenite suppurativa moderata-severa.

Agisce anche sugli esiti riferiti dai pazienti

Idrosadenite suppurativa, bimekizumab opzione terapeutica efficace grazie alla doppia inibizione

Idrosadenite suppurativa, risultati promettenti in fase III per il farmaco sperimentale izokibep

Con ruxolitinib topico buon controllo dell'idrosadenite suppurativa dopo 32 settimane di trattamento



Bimekizumab efficace nell'idrosadenite suppurativa moderata-severa.

Agisce anche sugli esiti riferiti dai pazienti

Nell'arco di 48 settimane, i pazienti con idrosadenite suppurativa moderata-severa trattati con bimekizumab (BKZ) hanno riferito miglioramenti clinicamente significativi. È quanto emerge dagli studi BE HEARD I&II, presentati al congresso.

L'HS è una malattia infiammatoria cronica e dolorosa della pelle che ha ripercussioni negative sostanziali sulla qualità di vita dei pazienti.

Questa ricerca ha voluto analizzare l'impatto, fino alla 48a settimana, di BKZ sugli esiti riferiti dai pazienti (PRO) affetti da idrosadenite suppurativa (HS) di grado da moderato a severo, in base agli studi di fase 3 BE HEARD I&II. La molecola studiata è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che inibisce selettivamente l'interleuchina (IL)-17F oltre all'IL-17A, e ha dimostrato efficacia clinica in studi clinici di fase 3.

Le domande sottoposte ai pazienti riguardano: dolore cutaneo, prurito, cattivo odore e drenaggio o trasudamento. I punteggi medi riguardanti tali sintomi nel Questionario sui sintomi dell'HS (HSSQ) [range: 0 ["nessun sintomo"] a 10 ["sintomo peggiore di quanto si possa immaginare"], su una scala di valutazione numerica] sono riportati alla settimana 48 per tutti. Le percentuali di pazienti che raggiungono la differenza minima clinicamente importante (MCID) per l'Indice di Qualità della vita in dermatologia (DLQI; punteggio 0-30; miglioramento rispetto al punteggio di base ≥ 4) sono riportate alla settimana 16 e alla settimana 48. I punteggi del dominio DLQI sono riportati al basale, alla settimana 16 e alla settimana 48 in sei sottodomini: sintomi ed emozioni, attività quotidiane, tempo libero, relazioni personali (punteggio: 0-6), lavoro e scuola e trattamento (punteggio: 0-3).

Metodi

I dati raccolti in pool da due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (PBO), progettati in modo identico (BE HEARD I&II), comprendevano un primo periodo di trattamento (settimane 0-16) e un successivo di mantenimento (settimane 16-48).

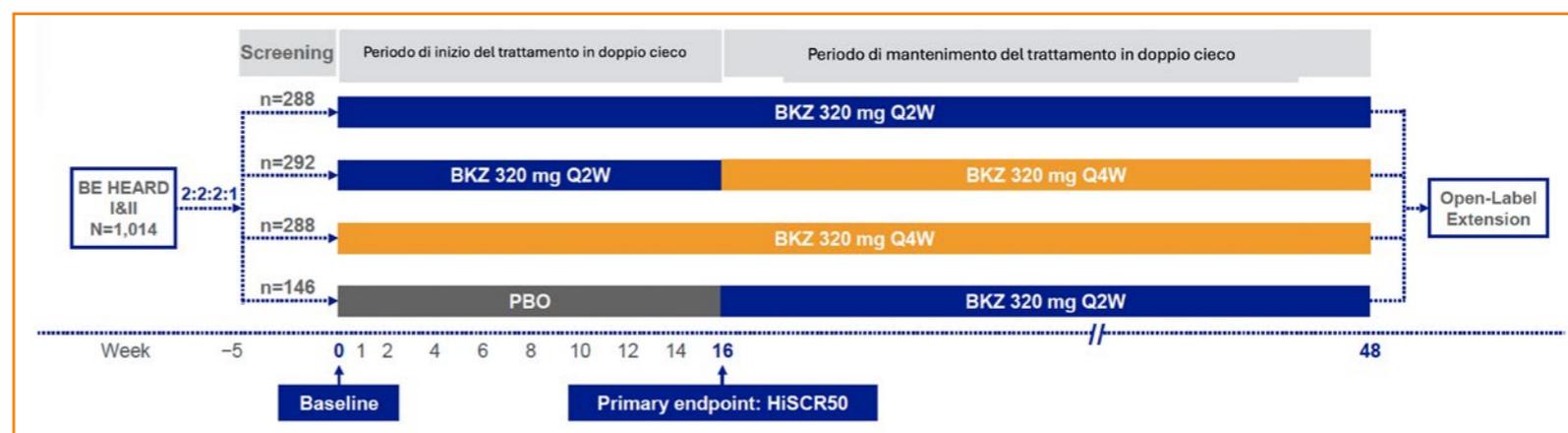


Figura 1. Il disegno degli studi di fase 3 BE HEARD I&II

Complessivamente, 1.014 pazienti sono stati randomizzati a BKZ o placebo (PBO). I dati demografici al basale e i punteggi al basale di ciascuno degli item HSSQ e dei domini DLQI sono risultati comparabili tra i bracci di trattamento. **(Figura 1)**

Impatto di BKZ sui PRO

Alla settimana 16, sono stati osservati miglioramenti maggiori (cioè riduzioni del punteggio) rispetto al basale in ogni voce del questionario HSSQ nei pazienti trattati con BKZ rispetto a PBO.

Dalle settimane 16-48, i punteggi degli item HSSQ si sono ridotti in modo sostanziale nei pazienti che hanno cambiato dal PBO, con ulteriori diminuzioni numeriche evidenti in quelli trattati con BKZ rispetto al basale. **(Figura 2)**

Alla settimana 16, sono stati osservati maggiori miglioramenti (cioè riduzioni

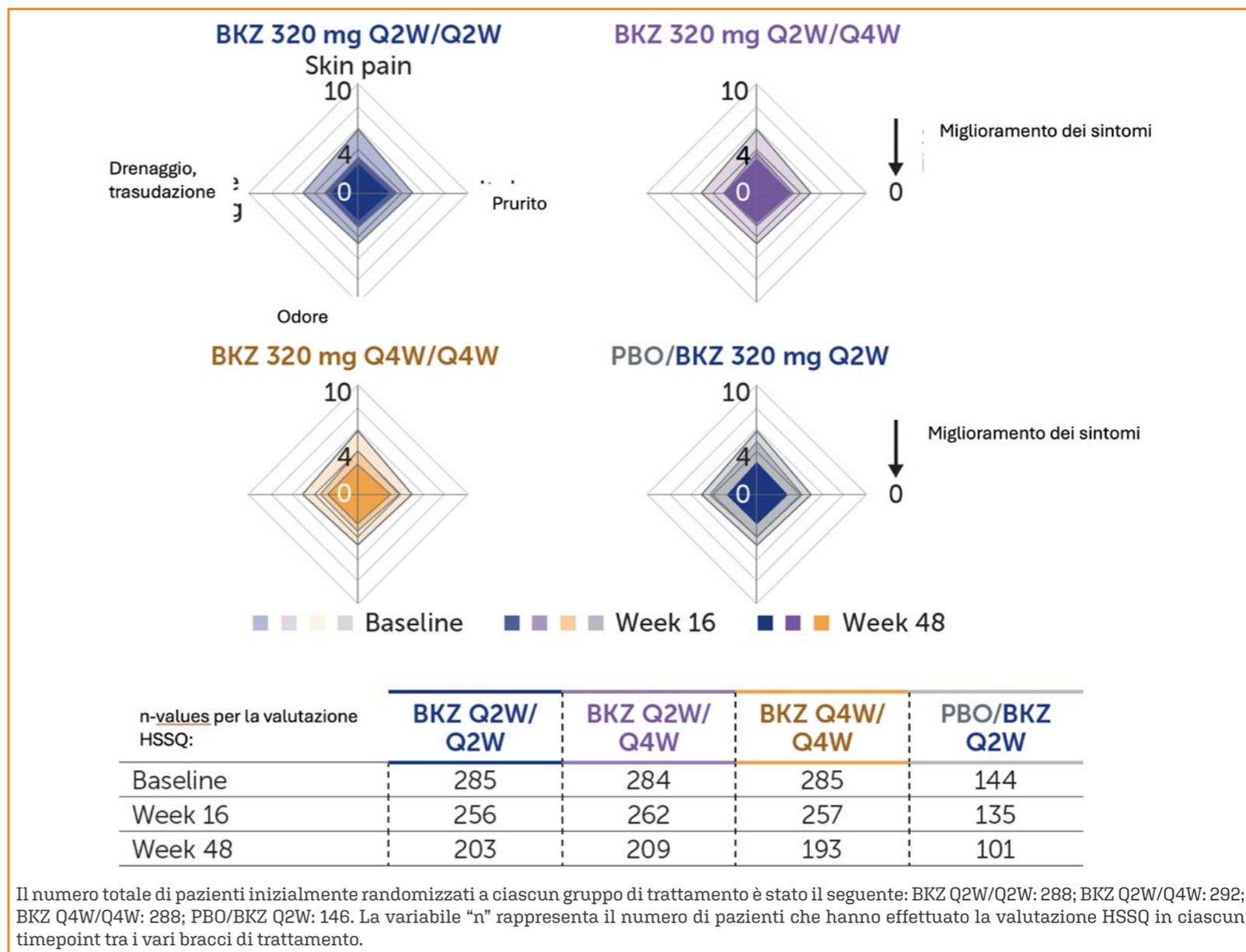


Figura 2. Punteggi medi HSSQ per item al basale, alla settimana 16 e alla settimana 48 (OC)

del punteggio] rispetto al basale in tutti i domini DLQI nei pazienti trattati con BKZ rispetto al PBO.

I punteggi dei domini DLQI sono stati notevolmente ridotti dalle settimane 16-48 nei pazienti che hanno fatto lo switch da PBO alla settimana 16, con ulteriori miglioramenti numerici osservati in quelli trattati con BKZ rispetto al basale. (**Figura 3**)

Alla settimana 16, il MCID nel DLQI è stato raggiunto in una percentuale maggiore di pazienti trattati con BKZ rispetto a PBO. Alla settimana 48, la percentuale di pazienti trattati con BKZ dal basale che hanno raggiunto il MCID nel DLQI è aumentata ulteriormente dal punto di vista numerico, e i partecipanti inizialmente PBO che erano passati al farmaco alla settimana 16 che hanno raggiunto percentuali simili. (**Figura 4**)

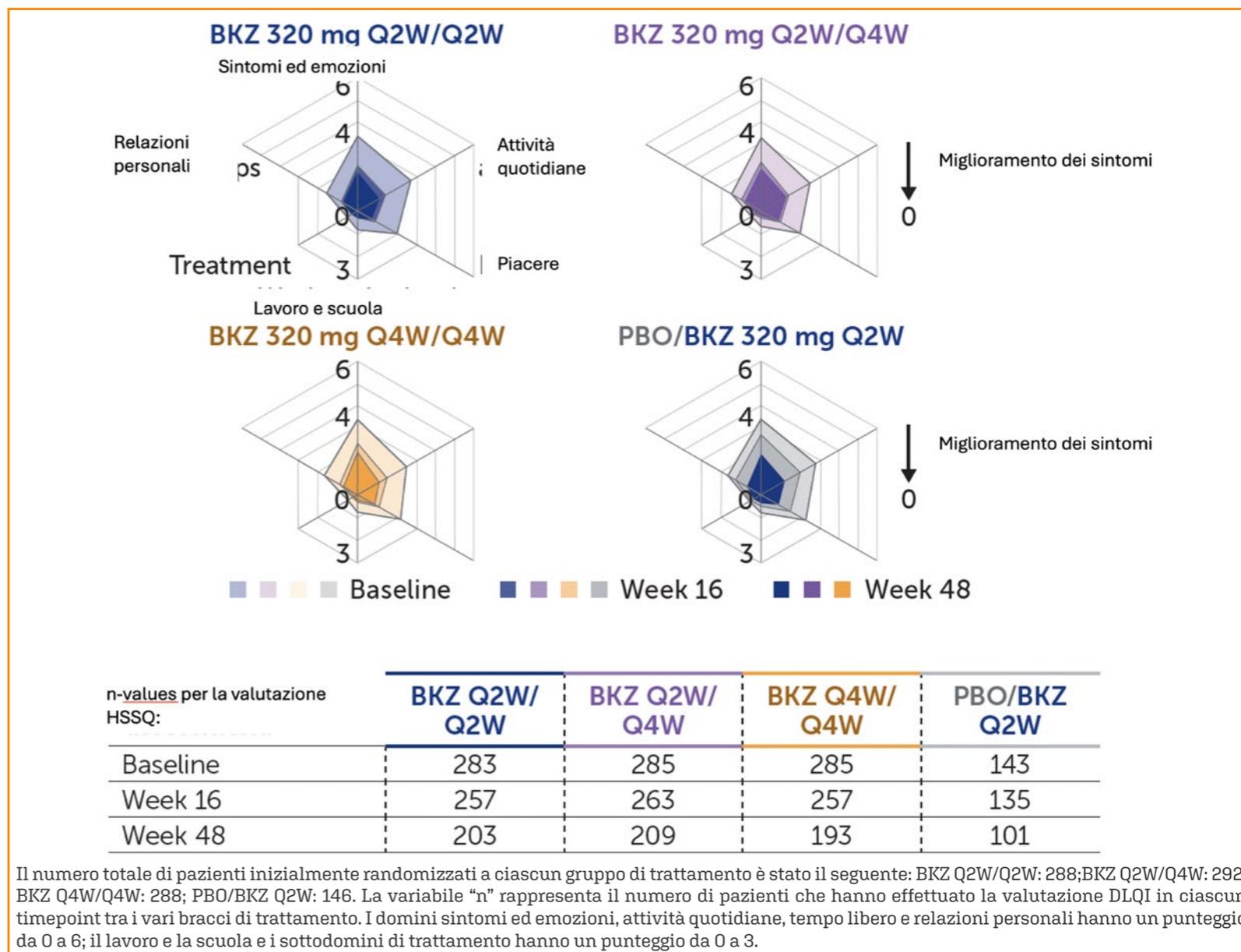


Figura 3. Punteggi del dominio DLQI al basale, alla settimana 16 e alla settimana 48 (OC)



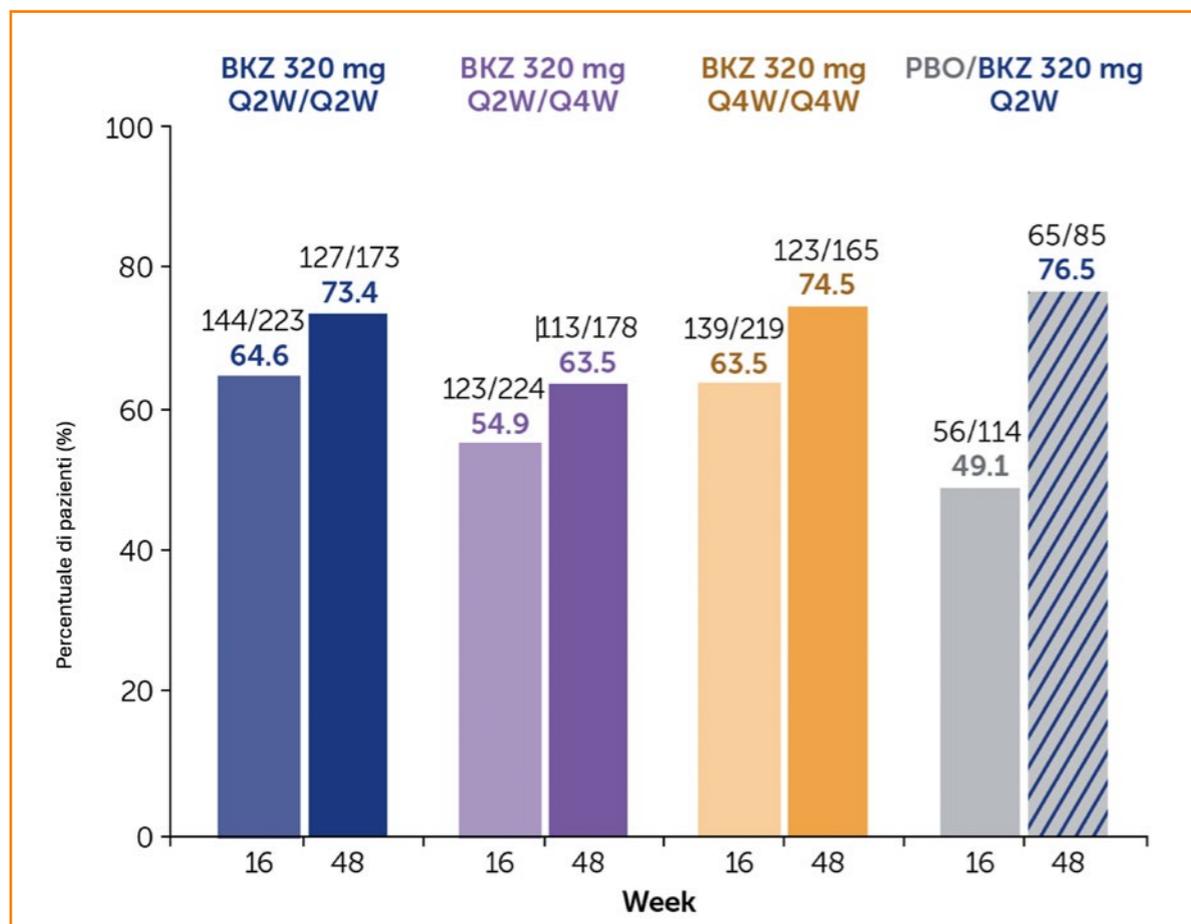
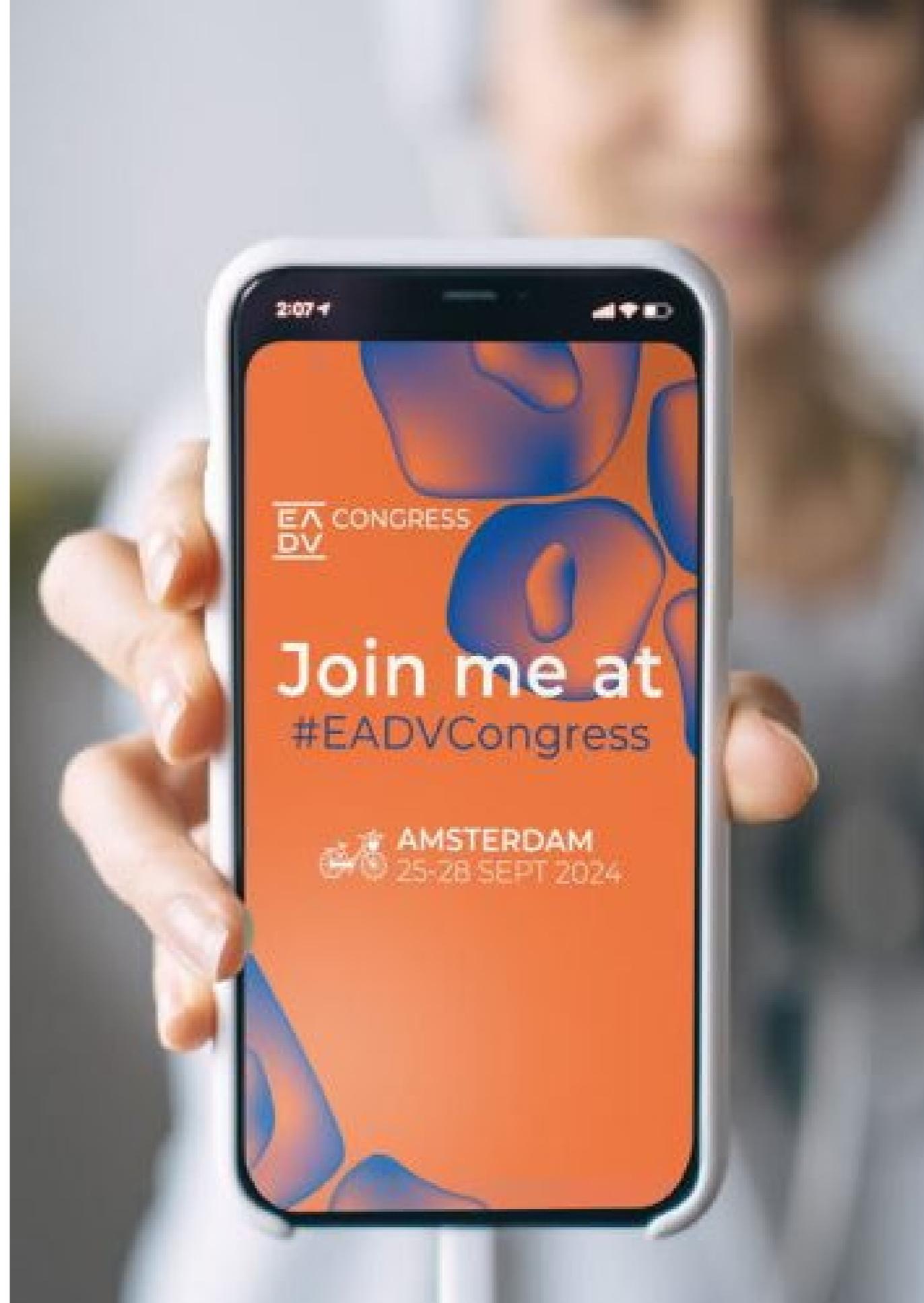


Figura 4. Proporzione di pazienti che raggiungono il MCID per il DLQI alla settimana 16 e alla settimana 48 (OC)

Conclusioni

I pazienti trattati con bimekizumab hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nella HRQoL e nei sintomi di HS dal basale alla settimana 16, con miglioramenti mantenuti o ulteriormente migliorati alla settimana 48. I pazienti che sono passati dal placebo a bimekizumab alla settimana 16 hanno ottenuto miglioramenti simili alla settimana 48 rispetto a quelli che hanno ricevuto bimekizumab dal basale.



Idrosadenite suppurativa, bimekizumab opzione terapeutica efficace grazie alla doppia inibizione

L'impatto dell'inibizione duale delle citochine IL-17A e IL-17F nel contesto dell'idrosadenite suppurativa (HS), il ruolo dei meccanismi immunologici coinvolti, i risultati clinici ottenuti attraverso nuovi approcci terapeutici con bimekizumab, inclusa la profondità della risposta e la durata, e come questo possa trasformare la gestione di questi pazienti, approfondendone i bisogni e le priorità. Sono i temi al centro di un simposio svoltosi durante il congresso.

“La gravità della malattia e la durata dei risultati, oltre a come questi dati scientifici possono essere tradotti nella pratica quotidiana, sono aspetti cruciali da considerare nel contesto dell'idrosadenite suppurativa (HS)” esordisce così **Christos Zouboulis**, chair del simposio. “È altrettanto importante comprendere come vengono stabilite le priorità del trattamento, in particolare valutando i miglioramenti percepiti dai pazienti, poiché non trattiamo numeri, ma persone. Un elemento fondamentale è la riduzione del dolore, che rappresenta la principale preoccupazione per molti pazienti, insieme al miglioramento della qualità della vita”.

Va innanzitutto sottolineato che l'idrosadenite suppurativa (HS) è caratterizzata da una complessità molto maggiore rispetto ad altre malattie infiammatorie come la psoriasi o la dermatite atopica. Nell'HS, sono coinvolte diverse cellule immunitarie, tra cui neutrofili, monociti, macrofagi, cellule NK, B, tutte attivate e parte di un processo infiammatorio complesso.

Anche le cellule strutturali dei tessuti, come fibroblasti, cellule endoteliali ed epiteliali, sono coinvolte nell'infiammazione.

L'impatto di IL-17A e di IL-17F su HS

“Tra i principali attori di questo processo infiammatorio non vi sono solo TNF e IL-1 β , ma anche tre molecole centrali: IL-17A, IL-17F e una forma intermedia chiamata IL-17AF” spiega **Errol Prens**, Erasmus University Medical Care, The Netherlands.

È importante la comprensione del meccanismo di doppia inibizione, partendo da come l'interleuchina-17A (IL-17A) e l'interleuchina-17F (IL-17F) impattano su HS.

IL-17A, IL-17F e IL-17AF si legano agli stessi recettori (RA e RC), ma inviano segnali cellulari distinti. Ciascuna di queste molecole ha un ruolo chiave nel processo infiammatorio e viene espressa nelle lesioni dell'HS.

IL-17A e IL-17F sono sovraregolate nelle lesioni epidermiche dell'HS ma ancora di più nei tessuti dermici contenenti i “tunnel di drenaggio” tipici di questa malattia. Questi “tunnel” sono infiltrati da cellule infiammatorie, in particolare neutrofili, che svolgono un ruolo chiave nella progressione della malattia. È stato osservato che IL-17A è sovraregolata di circa 130 volte nelle lesioni, mentre IL-17F lo è in misura maggiore. Tuttavia, IL-17A ha un effetto più potente per molecola rispetto a IL-17F.



Il trattamento che inibisce IL-17RA porta a diminuire le dimensioni e il drenaggio di questi tunnel. Questo suggerisce che IL-17 RA svolga un ruolo nella formazione di tali tunnel e nella patogenesi della malattia.

I tunnel sono dei canali infiammatori che si sviluppano sotto la pelle e collegano più ascessi o lesioni. Possono essere dolorosi e possono drenare liquido o pus.

Nei soggetti con HS aumentano anche i meccanismi di migrazione dei neutrofili nel sangue periferico.

La doppia inibizione di bimekizumab

Bimekizumab ha una duplice specificità per IL-17-A e IL-17F ed è in grado di inibire simultaneamente IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloccando le loro funzioni pro-infiammatorie. La capacità di questa molecola della doppia inibizione di IL-17A e di IL-17F riduce in modo importante l'espressione dei geni proinfiammatori nei fibroblasti.

Inoltre, normalizza l'espressione delle chemochine associate ai neutrofili nei pazienti con HS e sopprime la migrazione dei neutrofili dei fibroblasti del derma.

L'inibizione combinata di IL-17A e IL-17F da parte di bimekizumab riduce il processo infiammatorio nei pazienti con HS, e quindi il gonfiore, il dolore, il rossore e così via. Tutto questo rende il farmaco un'opzione terapeutica efficace.

Dalla parte del paziente: aumentano le aspettative

Avere un composto molto potente significa ovviamente poter migliorare la malattia, ma è importante vedere fino a che punto si può andare e quanto si può migliorare, sia nella condizione del paziente che nella durata di questo miglioramento.

Quest'anno sono state sviluppate le linee guida tedesche sul trattamento della HS attiva e sono in pubblicazione quelle europee. Vi sono oggi le basi per avere un piano e consentire agli specialisti di decidere come adattarlo meglio alla loro esperienza clinica al loro paziente.

Le raccomandazioni per il trattamento della malattia moderata e severa sono basate su solide evidenze. Lo scenario per quanto riguarda i risultati per HS si sta evolvendo, e sia dermatologi che pazienti hanno maggiori aspettative e spingono verso outcome clinici più stringenti. Per confrontare farmaci e ottenere informazioni dettagliate, è essenziale, infatti, avere opportuni strumenti di misurazione dei risultati. In particolare, l'HI score è stato utilizzato e verrà utilizzato in futuro, specialmente negli Stati Uniti, per valutare l'efficacia. Per quanto riguarda l' HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response), mentre Hi score 50 è stato lo standard, ora sono disponibili anche HI score 75 e 90, che consentono misure di outcome ancora più precise.

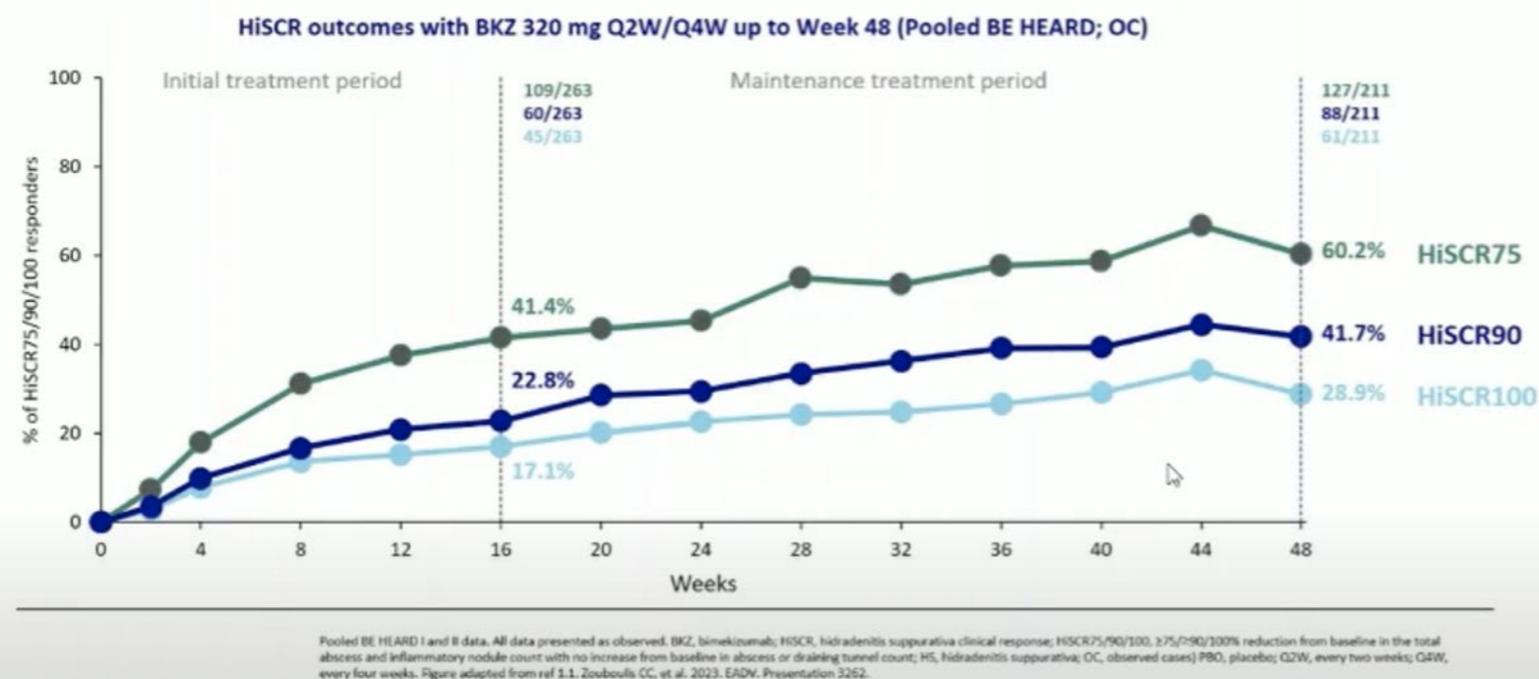
I risultati clinici: un'efficacia profonda

Due studi hanno fornito la base per la registrazione di bimekizumab in Europa e nel Regno Unito: BE HEARD 1 e 2, due trial identici di fase 3, della durata di 48 settimane, che hanno visto coinvolte persone con HS da moderata e severa, suddivise in quattro bracci di trattamento.

In questi studi sono stati raggiunti gli endpoint primari di HiSCR50 alla 16° settimana e sono state dimostrate risposte di efficacia rapida e sostenuta nelle HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 e HiSCR100 fino alla settimana 48.

“Due anni fa, avrei affermato che questi risultati potevano essere raggiunti solo attraverso la chirurgia” commenta Christos Zouboulis, Brandenburg Medical School Theodor Fontane,

Bimekizumab demonstrated sustained efficacy through 48 weeks across higher HiSCR thresholds up to HiSCR100¹



La finestra di Opportunità

Si è discusso dell'importanza della “finestra di opportunità” nel trattamento delle malattie infiammatorie, evidenziando come l'intervento precoce possa influenzare positivamente i risultati. È fondamentale essere tempestivi nel trattamento e per questo è necessario utilizzare strumenti diagnostici appropriati, per esempio di imaging, per migliorare la gestione dei pazienti, per identificare e monitorare l'infiammazione e la fibrosi nei pazienti. In particolare, è fondamentale identificare i pazienti all'inizio dello sviluppo dei tunnel (fistole), ed è auspicabile intervenire prima che il paziente abbia tre o più tunnel.

Germany. “Ora, si può vedere che il 29% dei pazienti raggiunge un punteggio di efficacia del 100% dopo 48 settimane di trattamento, il che rappresenta un cambiamento enorme”.

Bimekizumab ha dimostrato un miglioramento dei punteggi IHS4 in 48 settimane. Oltre il 60% dei pazienti ha mostrato malattia lieve o moderata dopo 48 settimane.

I dati indicano, inoltre, che l'efficacia non dipende solo dal momento in cui si inizia il trattamento, ma che i pazienti possono comunque ottenere risposte equivalenti anche se iniziano più tardi.

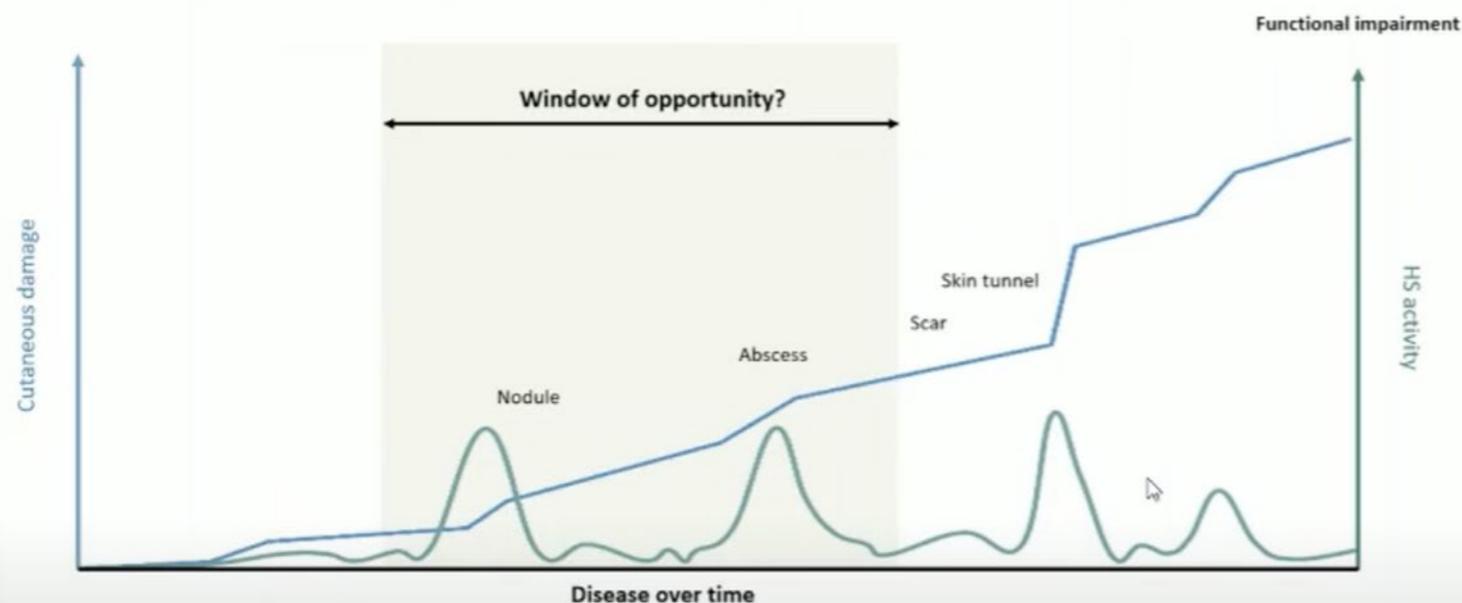
Il farmaco è stato in genere ben tollerato nei soggetti con HS, fatto consistente con studi precedenti.

Un altro approccio è quello di valutare la “velocità di progressione” delle lesioni, che indica quanto velocemente la malattia sta progredendo. Se la progressione è rapida, è importante iniziare il trattamento biologico il prima possibile.

La vita oltre la clinica: esperienze e trattamenti per i pazienti

La HS è una malattia debilitante che influisce significativamente sulla qualità della vita, portando a un dolore significativo (riportato da circa il 90% dei pazienti) e a comorbidità psicologiche come la depressione. Di conseguenza, l'approccio incentrato sul paziente deve tener conto anche di questi

Disease activity over time may lead to irreversible damage; however, there may be a window of opportunity for intervention¹



Based on a model of disease progression in Crohn's disease. Figure adapted from ref 1. S. Martorini A, et al. Actas Dermosiflogr. 2016;107(Suppl 2):32-42.

aspetti, non solo di efficacia e sicurezza.

L'analisi dell'impatto sulla qualità della vita, misurata attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI), mostra un miglioramento significativo già a 16 settimane. I risultati indicano un miglioramento chiaro, con oltre il 50% dei pazienti che mostrano un incremento della qualità della vita nel lungo termine grazie a bimekizumab.

Riguardo al dolore, oltre il 55% dei pazienti ha raggiunto una riduzione clinicamente significativa entro 16 settimane, e un miglioramento continuo fino a 48 settimane.

L'approccio combinato

Si nota una crescente consapevolezza della necessità di un approccio più centrato sul paziente nella gestione dell'HS. Anche se la chirurgia rimane una parte cruciale del trattamento, l'introduzione di nuove terapie offre una speranza concreta ai pazienti, migliorando la loro qualità di vita e consentendo loro di partecipare attivamente nelle decisioni relative al loro trattamento. In particolare, i soggetti con patologia moderata e grave possono trarre giovamento da un approccio combinato. Se l'obiettivo del trattamento è portare il paziente a una remissione totale (zero lesioni), è necessaria una combinazione di trattamenti chirurgici e farmacologici. Anche se non ci sono dati

consolidati sulla sicurezza dei farmaci biologici in combinazione con la chirurgia, i clinici stanno utilizzando questi farmaci senza segnalare problemi significativi.

Non va, infine, trascurata l'importanza di un approccio multidisciplinare per la gestione della malattia e del dialogo tra pazienti e medici per trovare il miglior approccio terapeutico.

Bibliografia

Unveiling the potential of HS care: Dual inhibition with IL-17A and IL-17F. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25-28, 2024. Satellite Symposium.

Idrosadenite suppurativa, risultati promettenti in fase III per il farmaco sperimentale izokibep

Nelle persone affette da idrosadenite suppurativa da moderata a grave il trattamento con l'inibitore sperimentale dell'interleuchina-17A izokibep induce risposte cliniche entro poche settimane di trattamento, secondo i risultati di uno studio randomizzato e controllato di fase III presentato al congresso.

L'idrosadenite suppurativa influenza notevolmente la qualità della vita delle persone che ne sono affette, pertanto siamo costantemente alla ricerca di terapie nuove e più efficaci, ha fatto presente il relatore **Kim Papp**, di Probit Medical Research, a Waterloo, Ontario, Canada.

Un candidato promettente è izokibep, un inibitore sperimentale dell'interleuchina-17A, considerato una piccola proteina terapeutica a causa delle sue dimensioni di soli 18,6 kDa, circa un decimo di quelle di un anticorpo monoclonale standard. Il farmaco è progettato per inibire selettivamente la citochina con elevata potenza e contiene un dominio che si lega all'albumina.

«Il legame con l'albumina è importante perché estende l'emivita del farmaco e consente a izokibep di essere trasportato o mobilizzato nei tessuti bersaglio» ha spiegato. «Quindi, con un vantaggio teorico di una maggiore penetrazione nei tessuti bersaglio rispetto ad altri inibitori della IL-17A a molecole più grandi, l'obiettivo di questo studio era valutare se questa peculiarità rappresentasse un vantaggio in termini di efficacia e sicurezza nelle persone con idrosadenite da moderata a grave.

Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di izokibep vs placebo

Lo studio di fase III presentato al congresso, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha coinvolto soggetti con idrosadenite suppurativa diagnosticata da almeno 6 mesi, con lesioni di stadio Hurley II o III in almeno 2 aree anatomiche distinte, un conteggio totale di almeno 5 ascessi e noduli infiammatori (AN) e una risposta inadeguata, intolleranza o controindicazione agli antibiotici orali.

In totale 258 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere un'iniezione sottocutanea di izokibep una volta alla settimana alla dose di 160 mg oppure placebo corrispondente.

«Il progetto iniziale dello studio era di 16 settimane, sulla base delle analisi molto precoci eseguite in un trial precedente» ha osservato Papp. «Tuttavia immaginavamo che i risultati ottimali sarebbero effettivamente stati raggiunti prima, quindi gli endpoint primari in questo studio sono stati spostati a 12 settimane».

Le caratteristiche basali erano ben abbinate tra i gruppi. Nel complesso l'età media dei partecipanti era di 37 anni, il 69% erano donne, il 70% erano bianchi, il 19% neri o afroamericani, il 7% asiatici e il 4% erano raggruppati come altra etnia. L'indice di massa corporea medio (BMI) era 34, il 43% erano fumatori abituali e la durata media della malattia era di 10,2 anni. Il conteggio medio di AN era 12,4 e il numero medio di tunnel drenanti era 2,2.

Riduzione significativa della gravità dell'idrosadenite vs placebo

Un terzo dei pazienti in trattamento attivo ha ottenuto una riduzione di almeno il 75% nel punteggio Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR 75) a 12 settimane, l'endpoint primario dello studio, in confronto al 21% del gruppo placebo ($P < 0,05$).

Anche le percentuali dei soggetti con risposta HiSCR 90/100 erano significativamente più elevate nel gruppo izokibep in confronto al gruppo placebo, rispettivamente izokibep 25% e 22% vs placebo 9% e 8%, tuttavia la risposta HiSCR 50 è stata raggiunta da quote simili di partecipanti nei due gruppi (48% per izokibep e 37% per il placebo), con una differenza non significativa.

«Nello studio, anche se l'endpoint primario è stato raggiunto, sono stati osservati tassi di risposta al placebo elevati» ha commentato **Hans Christian Ring**, dermatologo del Bispebjerg Hospital di Copenaghen, in Danimarca. «Tuttavia un dato simile si è verificato anche in altri studi recenti con diversi anticorpi monoclonali, un risultato che potrebbe riflettere i limiti del parametro HiSCR per valutare la risposta alla terapia e la complessità patogena della malattia».

Miglioramenti anche in altri spetti della patologia

Anche il dolore cutaneo, la qualità della vita e i conteggi AN sono migliorati significativamente con il trattamento con izokibep rispetto al placebo a 12 settimane, anche se non è stata osservata una differenza nelle riacutizzazioni della malattia:

- Una riduzione di almeno tre punti nella scala di valutazione numerica per il dolore cutaneo è stata ottenuta nel 33% del gruppo attivo rispetto al 17% con il placebo ($P < 0,05$).
- I punteggi del Dermatology Life Quality Index sono stati ridotti in media di 4,9 punti a 12 settimane a partire da un valore basale di 12,3 nel gruppo izokibep e in media di 2,7 da un valore basale di 11,4 nel gruppo placebo ($P < 0,01$).
- Un conteggio AN di 0, 1 o 2 è stato ottenuto nel 50% dei soggetti trattati con izokibep rispetto al 27% di quelli trattati con placebo ($P < 0,01$).
- Le riacutizzazioni di idrosadenite si sono invece verificate in una percentuale simile di pazienti (29% con izokibep vs 31% con il placebo).

Eventi avversi emergenti dal trattamento sono stati registrati in un maggior numero di pazienti sottoposti a izokibep rispetto al



placebo (79% vs 53%) con le reazioni al sito di iniezione come i più frequenti (rispettivamente 65% vs 8%), causa di interruzione della terapia rispettivamente nel 5% e nello 0% dei pazienti.

In entrambi i gruppi è stata segnalata cefalea in circa il 10% dei partecipanti e rinofaringite nel 7%. Stanchezza e diarrea sono state registrate più spesso nel gruppo izokibep (5,4% per entrambi) rispetto al gruppo placebo (2,3% per stanchezza e 1,6% per diarrea).

Hanno completato le 12 settimane di trattamento circa l'81% dei soggetti assegnati a izokibep e l'87% del gruppo placebo, prevalentemente per ritiro del consenso e perdita al follow-up, piuttosto che a causa di problemi di sicurezza.

Ring ha considerato incoraggiante il fatto che non siano stati osservati casi di infezioni da candida o malattia infiammatoria intestinale, «tuttavia è sorprendente che il 65% dei pazienti abbia manifestato reazioni nel sito di iniezione, una frequenza notevolmente più alta rispetto ad altre terapie biologiche comparabili» ha affermato. «Inoltre è stato segnalato un numero elevato cefalee, che potenzialmente potrebbe portare alla sospensione del trattamento.»

Bibliografia

Papp KA et al. Efficacy and safety of izokibep, a novel IL-17A inhibitor, in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Week 12 results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 3 study. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Con ruxolitinib topico buon controllo dell'idrosadenite suppurativa dopo 32 settimane di trattamento

Nei pazienti con idrosadenite suppurativa da lieve a moderata il trattamento topico con la crema a base di ruxolitinib è risultato molto attivo in uno studio clinico randomizzato di fase II, la cui fase di estensione in aperto ha mostrato che altre 16 settimane di terapia al bisogno hanno portato oltre l'80% dei pazienti a raggiungere l'endpoint primario.

«La crema a base di ruxolitinib potrebbe essere un nuovo approccio per rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta nel trattamento dell'idrosadenite suppurativa più lieve, per la quale non esistono trattamenti attualmente approvati» ha riferito al congresso la relatrice **Martina Porter**, professore associato di dermatologia presso la Harvard Medical School e il Beth Israel Deaconess Medical Center di Boston.

Valutazione del mantenimento dei benefici con ruxolitinib topico

Nel precedente periodo randomizzato in doppio cieco della durata di 16 settimane di uno studio di fase IIb, 69 adulti con idrosadenite da lieve a moderata sono stati randomizzati all'applicazione due volte al giorno di ruxolitinib topico all'1,5% o una crema veicolo per 16 settimane. I nuovi risultati provengono dal periodo di estensione in aperto, nel quale i partecipanti sottoposti al veicolo sono passati a ruxolitinib topico nelle successive 16 settimane.

I criteri di eleggibilità allo studio includevano una malattia di stadio I o II di Hurley senza tunnel drenanti, un conteggio di ascessi o noduli infiammatori (AN) pari a tre lesioni concentrate in una singola area anatomica o fino a 10 lesioni se disseminate in più aree. Il conteggio AN mediano dei pazienti arruolati era 5,4.

In entrambi i periodi, ai partecipanti è stato raccomandato di applicare il farmaco sui noduli e su un'area di 1 cm di cute circostante, mentre il trattamento al bisogno era consentito solo nella fase di estensione, senza possibilità di rescue therapy. L'obiettivo dell'estensione in aperto era valutare la durata del mantenimento dei miglioramenti conseguiti.

Endpoint primario raggiunto da oltre l'80% dei pazienti a 32 settimane

La percentuale di pazienti inizialmente randomizzati alla crema attiva che hanno raggiunto l'endpoint primario di risposta AN50, relativa a una riduzione di almeno il 50% nella conta AN rispetto al basale, è lievemente aumentata spazando dal 79,2% alla fine delle 16 settimane all'81,0% alla fine delle 32 settimane, dimostrando che i benefici registrati nella fase randomizzata dello studio sono stati mantenuti durante l'estensione in aperto.

Nei partecipanti assegnati al veicolo si è verificata una risposta AN50 nel 56,3% dei casi durante la parte randomizzata dello studio, cresciuta notevolmente dopo lo switch a ruxolitinib topico nella fase di estensione (88,5% alla settimana 32).

Le risposte AN75 alla settimana 32 sono state rispettivamente del 66,7% e del 61,5% nel braccio continuo e nel braccio crossover. La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta AN90 o AN100, quindi con pelle completamente o quasi senza lesioni, è stata rispettivamente del 19% e del 38,5% nei bracci di trattamento continuo e crossover.

Uno degli endpoint secondari era la risposta clinica HS50, corrispondente a una riduzione di almeno il 50% nel conteggio AN senza aumento di ascessi o fistole drenanti. A 32 settimane, le percentuali di pazienti che hanno raggiunto questo obiettivo sono state rispettivamente dell'81,0% e dell'88,5% nei bracci di trattamento continuo e crossover. La riduzione media dei punteggi dell'International HS Severity Scoring System rispetto al basale è stata rispettivamente di 4,1 e 4,5.

Il profilo di sicurezza e tollerabilità della crema di ruxolitinib è stato piuttosto buono, secondo Porter, che ha osservato come si siano verificati meno eventi avversi correlati al trattamento nell'estensione in aperto. Nel complesso il numero di questo effetto collaterale è stato del 3,6%, con una bassa percentuale (1,8%) di reazioni al sito di applicazione che hanno portato all'interruzione.

«Anche se sta aumentando la disponibilità di terapie approvate per l'idrosadenite suppurativa, sono state tutte sviluppate per le forme da moderata a grave» ha sottolineato la relatrice. «C'è un gruppo considerevole di pazienti con malattia lieve per i quali tali trattamenti, come i farmaci biologici, potrebbero non essere giustificati anche se è necessario intervenire per alleviare la sintomatologia. Considerata questa esigenza insoddisfatta, sono giustificati gli studi di fase III per confermare i benefici e la sicurezza di una terapia topica che può essere utilizzata secondo necessità per controllare le riacutizzazioni intermittenti dell'idrosadenite».

Ruxolitinib topico è attualmente approvato negli Stati Uniti per il trattamento della vitiligine non segmentale e della dermatite atopica da lieve a moderata nei pazienti di almeno 12 anni di età. In Europa è autorizzato per il trattamento della vitiligine non segmentale con coinvolgimento facciale nei pazienti di età ≥ 12 anni.

Bibliografia

Porter ML et al. Ruxolitinib cream for mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: 32-week data from a randomized phase 2 study. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.

ALTRE PATOLOGIE DERMATOLOGICHE

Alopecia areata, nei pazienti con risposta tardiva ritlecitinib efficace con una maggiore durata della terapia

Prurigo nodularis, con dupilumab miglioramenti rapidi e continui nel tempo fino a 24 settimane

Orticaria cronica spontanea, dupilumab migliora gravità e attività della patologia in fase III



Alopecia areata, nei pazienti con risposta tardiva ritlecitinib efficace con una maggiore durata della terapia

Nei pazienti con alopecia areata il trattamento con ritlecitinib 50 mg al giorno ha ridotto, nell'arco di 24 mesi, il numero di pazienti nelle categorie di maggiore gravità della malattia. Un'analisi dei dati dello studio a lungo termine ALLEGRO-LT ha inoltre evidenziato come la risposta al farmaco migliori se la terapia viene protratta per più di 12 mesi.

Una caratteristica comune a tutti i JAK inibitori è che la ricrescita dei capelli si manifesta piuttosto lentamente. Con alcune di queste molecole i primi pazienti a rispondere (responder precoci) raggiungono un punteggio SALT non superiore a 20 entro il nono mese, mentre i responder tardivi ottengono un buon risultato entro il 24° mese, quindi due anni di attesa per un risultato soddisfacente.

«Questo è un problema, perché la scheda tecnica indica di interrompere il trattamento in assenza di un beneficio terapeutico dopo 36 settimane. Meno di un anno quindi, pertanto credo che ci sia bisogno di un cambiamento perché questa informazione risale al momento in cui i farmaci sono stati approvati» ha fatto presente in una relazione sull'alopecia areata la prof.ssa **Lidia Rudnicka**, responsabile del Dipartimento di Dermatologia della Medical University di Varsavia, in Polonia, presidente della Polish Dermatological Society e membro del comitato esecutivo dell'EADV. «Oggi vediamo che a volte è necessario aspettare di più. In media si osserva una ricrescita dei capelli dopo circa 3-4 mesi, ma non è raro che in alcuni pazienti i risultati compaiano più tardi».

«Ciò che ritengo importante è che con i JAK inibitori la maggior parte di quanti rispondono al trattamento mantengono i capelli. In uno studio il 90-93% dei pazienti ha mantenuto i capelli dopo 2 anni, ma dobbiamo comunque ricordare che ci sono alcuni pazienti che non rispondono alla terapia» ha aggiunto. «Cosa fare quando un JAK inibitore non funziona bene? La cosa più semplice è passare a un altro farmaco della classe, ma al momento ne abbiamo solo due a disposizione, e sappiamo che l'alopecia è molto spesso una malattia cronica. Dopo un certo periodo, indicativamente dopo 2 o 3 anni, si può tentare di ridurre lentamente la dose per eventualmente aumentarla di



dott.ssa Michela Starace

Alopecia areata, ritlecitinib farmaco innovativo e ben gestibile. Nuovi dati di efficacia e sicurezza

 **GUARDA IL VIDEO**

nuovo in caso di recidiva della malattia. Concludo sottolineando che dobbiamo essere preparati a una risposta ritardata, che può avvenire dopo diversi mesi o anche più tardi, ricordando che l'alopecia areata richiede un trattamento a lungo termine».

Ritlecitinib, un inibitore orale della famiglia di chinasi JAK3/TEC, si è dimostrato efficace e sicuro fino a 48 settimane in pazienti di almeno 12 anni di età con alopecia areata nello studio di fase IIb/III ALLEGRO. L'efficacia a lungo termine in quanti sono passati allo studio in aperto a lungo termine di fase III in corso ALLEGRO-LT è stata dimostrata dalle percentuali di pazienti che hanno raggiunto punteggi SALT ≤ 20 e ≤ 10 nel Severity of Alopecia Tool (SALT) al mese 24, tuttavia la distribuzione dei punteggi SALT nei pazienti che non hanno raggiunto queste soglie non è stata ancora descritta, hanno premesso il primo autore **Ziad Reguiai** del Polyclinique Courlancy-Bezancon, Dermatology Department, Reims, Francia, e colleghi.

Valutazione dei pazienti con almeno il 50% di perdita di capelli

L'analisi presentata al congresso ha incluso i pazienti di almeno 12 anni di età con alopecia areata che sono passati allo studio ALLEGRO-LT dopo aver completato il trial ALLEGRO-IIb/III. Sono stati riportati i dati dei soggetti che hanno ricevuto ritlecitinib 50 mg al giorno senza una dose di carico, inclusi quelli inizialmente sottoposti al placebo in ALLEGRO-IIb/III.

Per i partecipanti randomizzati al placebo le visite post-basale sono state aggiustate in modo da riflettere il tempo dall'inizio del trattamento con ritlecitinib 50 mg. La distribuzione dei pazienti in base al punteggio SALT è stata valutata fino al mese 24 per la popolazione complessiva.

Le risposte a ritlecitinib migliorano prolungando il trattamento

L'analisi ha incluso 191 pazienti nel gruppo 50 mg. Al momento del cutoff dei dati (9 dicembre 2022), 71 avevano interrotto il trattamento principalmente a causa degli effetti collaterali e della mancanza di efficacia. In base ai criteri di inclusione, tutti i partecipanti avevano un punteggio SALT ≥ 50 al basale e il 71,2% aveva un punteggio SALT > 90 .

A seguito del trattamento, le percentuali di pazienti nella categoria SALT $> 90-100$ ai mesi 6, 12 e 24 erano rispettivamente del 31,5%, 22,6% e 14,2%. Sono state osservate anche riduzioni nelle percentuali di partecipanti nelle altre categorie SALT > 50 dal basale fino al mese 24.

Al mese 12 rientravano nelle categorie SALT 0-10 e $> 10-20$ rispettivamente il 34,2% e l'11,0% dei pazienti, passati al 50,8% e al 10,0% al mese 24.

In sintesi, nell'arco di 24 mesi il trattamento giornaliero con ritlecitinib 50 mg ha comportato un numero di pazienti inferiore nelle categorie con punteggi SALT più elevati. Questi dati forniscono una panoramica completa della risposta del paziente al farmaco, al di là delle soglie predefinite di punteggio SALT, e consentono di comprendere la risposta al farmaco e le relative tempistiche.

«Queste informazioni possono essere utili ai medici quando consigliano i pazienti e affrontano le loro aspettative sulle tempistiche di miglioramento» hanno aggiunto gli autori. «Lo studio dimostra inoltre che i tassi di risposta migliorano continuando il trattamento con ritlecitinib per più di 12 mesi».

Bibliografia

Reguiai Z et al. Distribution of SALT scores with ritlecitinib treatment up to 24 months from the ALLEGRO phase 2b/3 and long-term phase 3 clinical studies in alopecia areata. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Prurigo nodularis, con dupilumab miglioramenti rapidi e continui nel tempo fino a 24 settimane

Nel trattamento della prurigo nodularis da moderata a grave negli adulti, dupilumab ha mostrato di migliorare i sintomi e i segni della malattia in modo rapido e continuo fino a 24 settimane, senza raggiungere il plateau delle risposte, a indicare l'importanza della persistenza della terapia per beneficiare costantemente nel tempo dei miglioramenti.

La prurigo nodularis è una patologia della pelle cute cronica e debilitante che provoca un prurito intenso e persistente, con lesioni cutanee fibrotiche (chiamate noduli) che possono coprire la maggior parte del corpo. La malattia colpisce 75mila adulti negli Stati Uniti e, oltre a prurito, provoca spesso dolore, bruciore e formicolio.

Il suo impatto sulla qualità della vita è uno dei più elevati tra le patologie infiammatorie della cute a causa del prurito estremo e, al pari di altre condizioni croniche debilitanti, può influire negativamente sulla salute mentale, sulle attività della vita quotidiana e sulle interazioni sociali. Per alleviare i sintomi vengono generalmente prescritti steroidi topici ad alta potenza, che sono tuttavia associati a rischi per la sicurezza nell'uso a lungo termine e scarsamente efficaci.

«La prurigo nodulare è una patologia guidata prevalentemente dall'infiammazione del tipo 2, nella quale giocano un ruolo chiave le interleuchine 4 e 13 che in questo caso sono responsabili di un aumento della densità di fibre nervose a livello

cutaneo e di una maggiore sensibilizzazione neuronale e della sensibilità nei confronti degli stimoli di tipo pruritogeno, a cui si aggiunge una disregolazione tra la cute, il sistema immunitario e il sistema nervoso» ha affermato in un'intervista a Pharmastar la dott.ssa **Silvia Ferrucci**, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale maggiore Policlinico di Milano. «In effetti l'infiammazione di tipo 2 la troviamo anche nella dermatite atopica e sappiamo che dupilumab è una delle molecole che agisce su questo tipo di infiammazione e che noi utilizziamo già da diversi anni in questa patologia con successo e con una buona risposta nella maggior parte dei pazienti».



dott.ssa Silvia Mariel Ferrucci

Prurigo nodularis, patogenesi della malattia e ruolo dell'anticorpo monoclonale dupilumab. Nuovi dati dall'EADV2024

 **GUARDA IL VIDEO**

Dupilumab è la prima terapia approvata per la prurigo nodularis da moderata a grave nei pazienti adulti, nei quali il farmaco si è dimostrato efficace nel migliorare i segni e sintomi della patologia. È comunque importante comprendere i modelli di miglioramento del prurito e delle lesioni, dal momento che la risposta della patologia può cambiare nel corso del trattamento, ha premesso la relatrice e primo autore dell'analisi presentata al congresso **Sonja Ständer**, dello University Hospital Münster, Münster, Germania.

Valutazione della risposta della malattia a dupilumab nel tempo

I ricercatori hanno valutato la risposta della malattia nel corso del trattamento con dupilumab negli studi LIBERTY-PN PRIME e LIBERTY-PN PRIME2, due trial di fase III randomizzati e in doppio cieco, della durata di 24 settimane condotti su pazienti adulti con prurigo nodularis da moderata a grave. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dupilumab 300 mg (n = 153) o placebo (n = 158) ogni 2 settimane per 24 settimane.

In questa analisi sono stati valutati il miglioramento di 4 punti nella scala di valutazione numerica del peggior prurito (WI-NRS) settimanale il raggiungimento di un punteggio pari a 0/1 (cute libera o quasi libera da lesioni) nell'Investigator's Global Assessment score

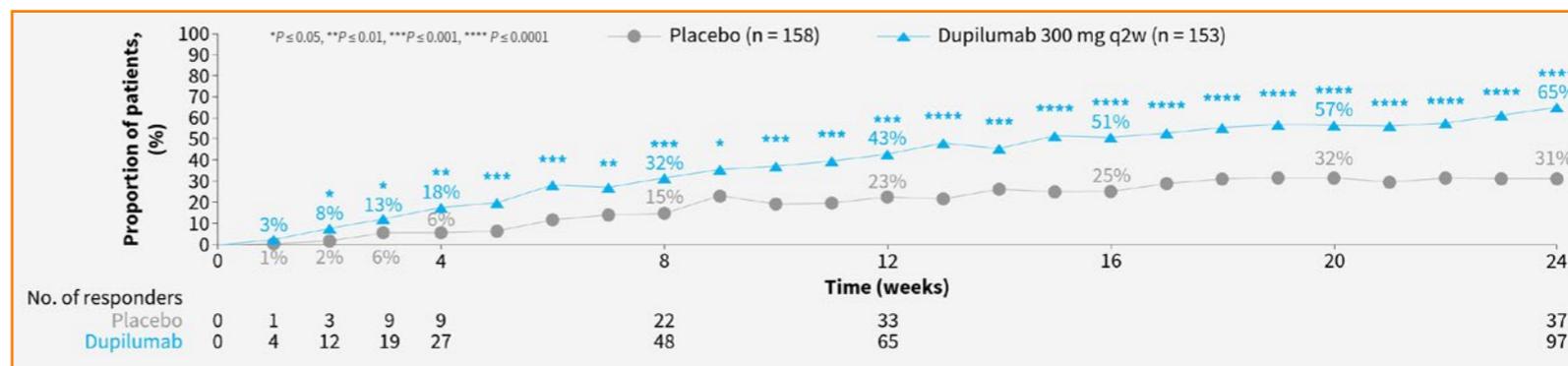


Figura: Percentuale di pazienti con miglioramento di 4 punti nella scala WI-NRS dal basale alla settimana 24.

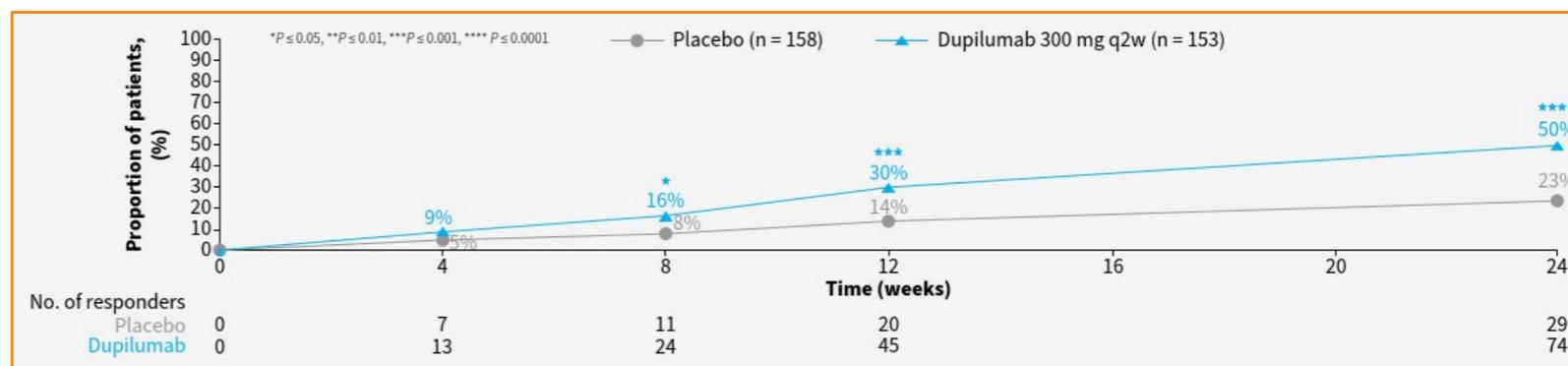


Figura: Percentuale di pazienti con punteggio di 0/1 nell'IGA PN-S dal basale alla settimana 24.

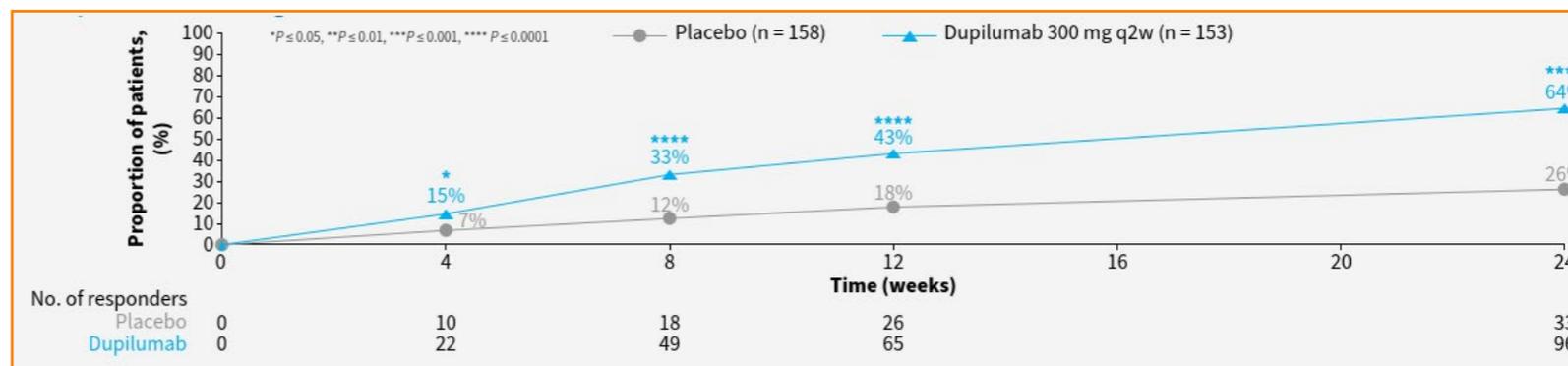


Figura: Percentuale di pazienti con risposta PAS-75 dal basale alla settimana 24.

for Prurigo Nodularis (IGA PN-S), il miglioramento del 75% vs basale nel prurigo activity score (PAS 75) alle settimane 4, 8, 12 e 24 e settimane.

Miglioramenti della patologia già dopo la prima dose

Sono stati osservati miglioramenti rapidi e significativi nei soggetti che hanno ricevuto dupilumab rispetto al placebo già dalla settimana 2 in termini di miglioramento di 4 punti nella scala WI-NRS (8% vs 2%, $P \leq 0,05$), così come di una percentuale numericamente maggiore di pazienti che ha raggiunto un punteggio IGA PN-S di 0/1 (9% vs 5%, non significativo). e la risposta PAS 75 (15% vs 7%, $P \leq 0,05$) alla settimana 4

La percentuale di soggetti che ha raggiunto questi miglioramenti è cresciuta continuamente nel tempo dalla settimana 12 (PASI 75: 43% vs 18% $P \leq 0,0001$; WI-NRS: 43% vs 23% $P \leq 0,001$; IGA PN-S di 0/1: 30% vs 14% $P \leq 0,001$) alla settimana 24 (PASI 75: 64% vs 26% $P \leq 0,0001$; WI-NRS: 65% vs 31% $P \leq 0,0001$; IGA PN-S di 0/1: 50% vs 23% $P \leq 0,0001$) senza raggiungere un plateau, a indicare l'importanza della persistenza del trattamento.

«Dupilumab consente di interrompere il circolo vizioso prurito-grattamento che è alla base della sintomatologia e che poi favorisce lo sviluppo dei noduli. Questo sicuramente compor-

ta un miglioramento della qualità di vita del paziente e soprattutto il ripristino di una vita normale» ha commentato Silvia Ferrucci. «È il primo trattamento che ha avuto l'indicazione a livello europeo, e spero che a breve potremo avere la rimborsabilità in Italia per poter trattare anche i pazienti italiani affetti da prurigo nodulare».

La sicurezza complessiva è stata generalmente coerente con il profilo noto di dupilumab.

In sintesi, il trattamento con dupilumab ha portato a miglioramenti rapidi e continui nei segni e nei sintomi della patologia fino a 24 settimane, indicando l'importanza della permanenza in trattamento per beneficiare costantemente nel tempo dei miglioramenti valutati nell'analisi.

Bibliografia

Ständer S et al. Dupilumab Provides Rapid and Continuous Improvement in Prurigo Nodularis Signs and Symptoms Over Time: Results From PRIME/PRIME2. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25–28, 2024.



Orticaria cronica spontanea, dupilumab migliora gravità e attività della patologia in fase III

Nei pazienti con orticaria cronica spontanea il trattamento con dupilumab per 24 settimane ha portato a miglioramenti significativi nei punteggi relativi alla gravità e all'attività della patologia, con un profilo di sicurezza in linea con quello già dimostrato dal farmaco. Sono i risultati dello studio di fase III LIBERTY-CSU CUPID presentati al congresso.

L'orticaria cronica spontanea è una patologia infiammatoria cronica della cute caratterizzata dalla recidiva di pomfi e/o angioedema per almeno 6 settimane. La condizione influisce sulla qualità della vita correlata alla salute attraverso sintomi fisici come lesioni cutanee e prurito, ma interferisce anche con il benessere emotivo impattando sulle attività quotidiane e le prestazioni lavorative/scolastiche dei pazienti.

«L'orticaria cronica spontanea ha un andamento cronico, con una durata che può essere anche di anni, e si manifesta clinicamente con dei pomfi cioè delle lesioni cutanee che tendenzialmente durano meno di 24 ore ma che sono associate a prurito intenso» ha spiegato a Pharmastar il prof. **Angelo Valerio Marzano**, Direttore della Dermatologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e membro del Direttivo della SIDEMaST. «La patologia ha una patogenesi autoimmune o auto-allergica nella maggioranza dei pazienti. Più di recente si è visto che la cosiddetta infiammazione di tipo 2, che è mediata dalle interleuchine 4 e 13, svolge un ruolo patogenetico co-ancillare nella patogenesi e dupilumab, che cono-

sciamo bene nel trattamento della dermatite atopica, blocca proprio queste due citochine».

«Finora il gold standard del trattamento dei casi più gravi di orticaria cronica spontanea era omalizumab, un anticorpo monoclonale anti-IgE da utilizzare nei soggetti non responsivi agli antistaminici, che sono il primo step terapeutico, anche con un aumento delle dosi fino a quattro compresse al giorno (off label)» ha continuato. «Tuttavia ci sono pazienti intolleranti o non responsivi all'antistaminico e a omalizumab e quindi, considerando appunto il ruolo dell'infiammazione di tipo 2 e l'efficacia



prof. Angelo Valerio Marzano

Orticaria cronica spontanea, efficacia di dupilumab nel controllare i casi più gravi. Nuovi dati di fase 3

 **GUARDA IL VIDEO**

provata di dupilumab nella dermatite atopica, si pensato di usare il farmaco anche nell'orticaria cronica spontanea. Al congresso abbiamo avuto i primi dati di due studi di fase III che ne hanno dimostrato l'efficacia proprio nei pazienti non responsivi agli antistaminici e a omalizumab.

Studio in pazienti sintomatici nonostante la terapia standard

Al congresso sono stati presentati gli esiti di sicurezza ed efficacia di dupilumab nello studio di fase III LIBERTY-CSU CUPID, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, che ha coinvolto pazienti con orticaria cronica spontanea sintomatici nonostante l'assunzione di antistaminici H1 (fino a 4 volte la dose approvata) e naïve a omalizumab (Studio A, età ≥ 6 anni) oppure intolleranti/responder incompleti a omalizumab (Studio B, età ≥ 12 anni).

I pazienti hanno ricevuto dupilumab (300 mg) per via sottocutanea ogni 2 settimane (Studio A/Studio B: $n=70/n=54$) o placebo abbinato (Studio A/Studio B: $n=68/n=54$).

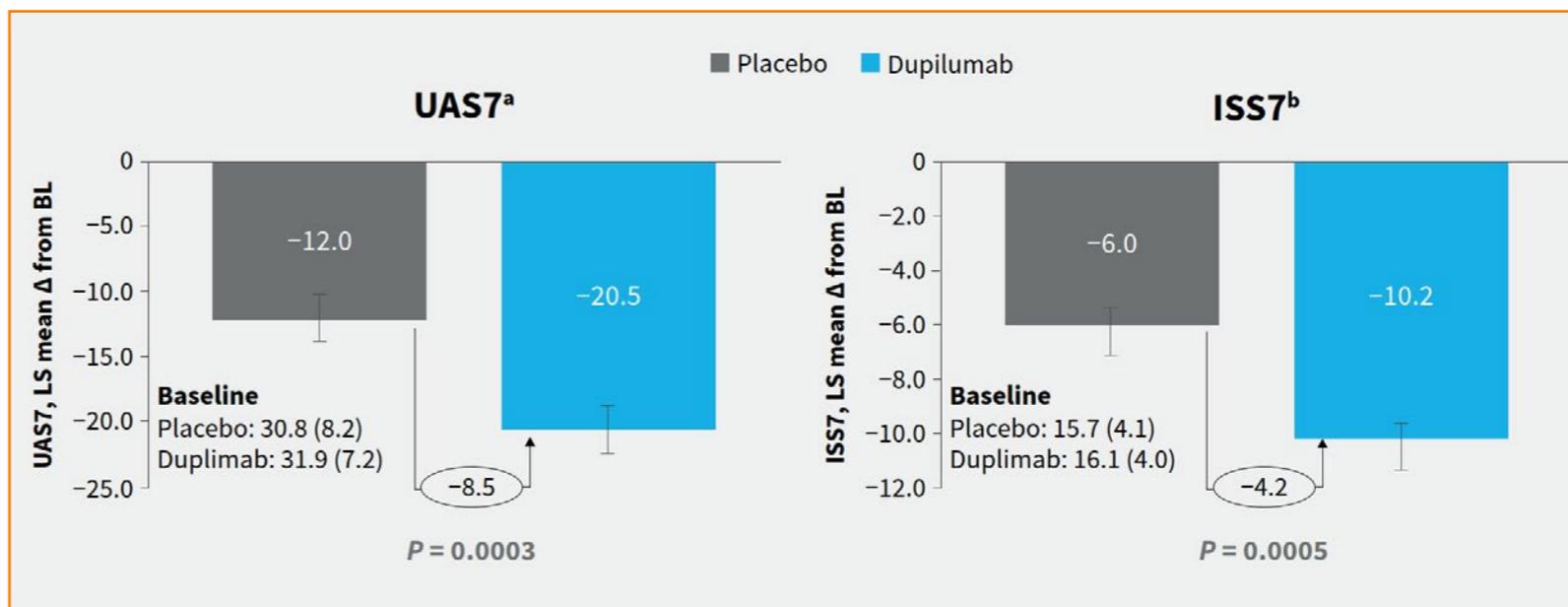


Figura: Studio A, miglioramenti significativi con dupilumab nei punteggi UAS7 e ISS7 dopo 24 settimane.

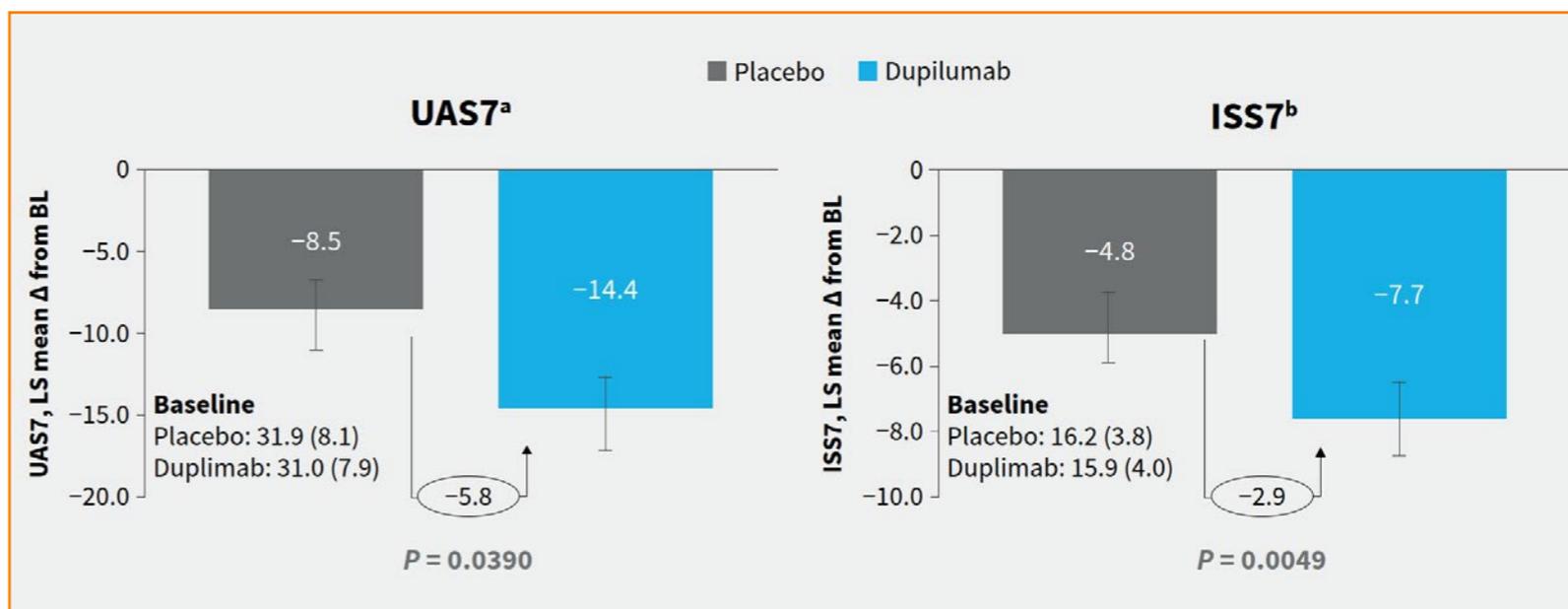


Figura: Studio B, miglioramenti significativi con dupilumab nei punteggi UAS7 e ISS7 dopo 24 settimane.

Gli endpoint di efficacia includevano l'Urticaria Activity Score su 7 giorni (UAS7; intervallo 0-42; endpoint primario per l'Unione Europea e secondario chiave per gli Stati Uniti) e l'Itch Severity Score su 7 giorni (ISS7; intervallo 0-21; primario per gli Stati Uniti /secondario chiave per l'Unione Europea).

Con dupilumab miglioramenti significativi della gravità e dell'attività della patologia

Nello studio A la variazione media dei minimi quadrati (LS) alla settimana 24 rispetto al basale (dupilumab/placebo) nel punteggio UAS7 è stata di -20,5/-12,0 (P=0,0003) e nel punteggio ISS7 è stata di -10,2/-6,0 (P=0,0005).

Nello studio B, la variazione media LS alla settimana 24 rispetto al basale nel punteggio UAS7 (dupilumab/placebo) è stata di -14,4/-8,5 (P=0,0390; statisticamente significativa come endpoint primario UE; nominalmente significativa come endpoint secondario chiave USA). Il miglioramento numerico nel punteggio ISS7 alla settimana 24 (dupilumab/placebo: -7,7/-4,8) non è invece stato significativo (P=0,0449; significatività a P<0,043).

L'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento per dupilumab/placebo è stata di 38 (54,3%)/40 (58,8%) nello studio A e 33 (61,1%)/29 (53,7%) nello studio B.

In conclusione, lo studio A ha raggiunto gli endpoint primari UE/USA (UAS7/ISS7) mentre lo studio B ha raggiunto l'endpoint primario UE (UAS7) ma non quello primario USA (ISS7; P=0,0449), con una tollerabilità complessiva coerente con il profilo noto di dupilumab.

Bibliografia

Maurer M et al. Results From Two Phase 3 Studies of Dupilumab in CSU. Presented at the 33rd Annual Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology (EADV); Amsterdam, Netherlands; September 25-28, 2024.



Altre videointerviste



prof. Matteo Megna

Psoriasi in pazienti con malattie oncologiche, uso in sicurezza dei farmaci biologici

 **GUARDA IL VIDEO**



prof. Angelo Valerio Marzano

Idrosadenite suppurativa, novità nella diagnosi e nella terapia con il secukinumab

 **GUARDA IL VIDEO**



prof. Paolo Gisondi

Dermatite atopica grave e disturbi cardiovascolari, esiste un collegamento?

 **GUARDA IL VIDEO**



dott.ssa Silvia Mariel Ferrucci

Orticaria cronica: impatto, caratteristiche e terapia

 **GUARDA IL VIDEO**

EA CONGRESS
DV

See you!

PARIS
17-20 SEPTEMBER 2025



PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE

Guarda gli speciali EADV già pubblicati

Puoi scaricarli da qui.



EADV 2023



EADV 2022



EADV 2021



EADV 2020

Sfidiamo i *confini della scienza* per migliorare la vita delle persone



We are Sanofi

Siamo un'azienda della salute, innovativa e globale. È la nostra ragion d'essere a guidarci in ciò che facciamo: sfidare i confini della scienza per migliorare la vita delle persone. In circa 100 Paesi al mondo, siamo impegnati per trasformare la pratica della medicina, rendendo l'impossibile possibile. Abbiamo l'ambizione di diventare leader nell'immunologia grazie a una pipeline di farmaci first-in-class e best-in-class che hanno il potenziale di cambiare il paradigma di cura di malattie che colpiscono milioni di persone.

www.sanofi.it

sanofi



PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

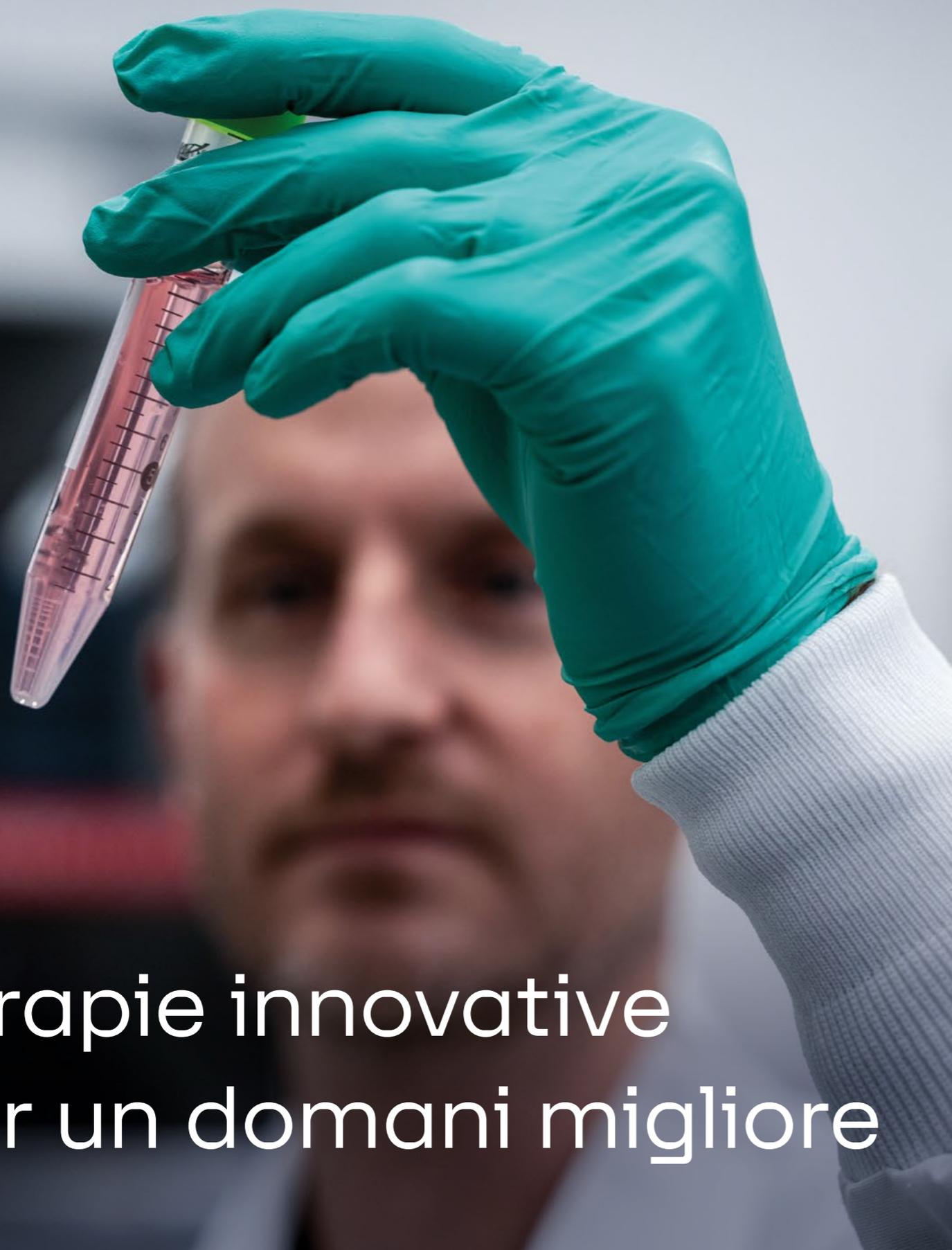
DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE



Ci impegniamo ogni giorno per fare la differenza nella vita delle persone. Sviluppiamo terapie e soluzioni supportando i pazienti e le comunità in cui viviamo.

Terapie innovative
per un domani migliore

abbvie

abbvie.it



Esploriamo la pelle. Senza fermarci alla superficie.

LEO Pharma: leader mondiale nella cura delle patologie dermatologiche.

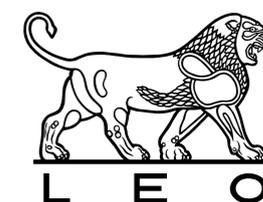


leopharma.it

Aprire nuove strade per curare le principali patologie della pelle. È questo, da sempre, l'obiettivo di LEO Pharma, azienda farmaceutica danese di di-

mensione globale, focalizzata sull'innovazione e la ricerca di nuovi farmaci in Dermatologia. Mettiamo a disposizione dei pazienti di tutto il mondo la no-

stra esperienza e passione per la pelle, l'efficacia delle nostre terapie e il nostro costante impegno per una migliore qualità di vita.



#TRADUCIAMOLASCIENZAINVITA

NOI DICIAMO SCIENZA. TU DICI VIVERE.

SALTARE TIFARE TORNARE CORRERE INDOSSARE PROMETTERE IMPARARE



INNOVAZIONI CHE CAMBIANO LA VITA DEI PAZIENTI



WWW.PFIZER.IT



PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE



IMM-IT-2200048

Esploriamo ogni giorno nuove strade in immunologia

Continuiamo il nostro impegno, iniziato più di 20 anni fa, nella ricerca di terapie di nuova generazione per aiutare le persone affette da malattie autoimmuni a vivere al meglio tutti i momenti più importanti, piccoli e grandi.

Perché un singolo gesto può **trasformare** una vita.

#TheTouchThatTransforms #BMSItalia bms.com/it

 Bristol Myers Squibb™

Transforming patients' lives through science™



PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE

Perché niente è più importante.

Il nostro impegno per migliorare la vita
delle persone con gravi malattie
conta più di ogni altra cosa
- tutto il resto viene dopo.



Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

IT-N-DA-220003



PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE

LILLY PER LA

SCIENZA

Viviamo in un'era straordinaria per la medicina.
In Lilly, l'innovazione scientifica vuole rispondere ai bisogni insoddisfatti delle persone con diabete, patologie oncologiche ed autoimmuni, neurodegenerative e legate al dolore.
Siamo determinati a far progredire le più promettenti innovazioni attualmente disponibili, nel tentativo di rendere migliore la vita per le persone di tutto il mondo.

Scopri di più su: lilly.it

Lilly



PSORIASI
E ARTRITE PSORIASICA

DERMATITE ATOPICA

ECZEMA CRONICO
DELLE MANI

IDROSADENITE
SUPPURATIVA

ALTRE PATOLOGIE
DERMATOLOGICHE

ALTRE VIDEOINTERVISTE



Per cambiare la medicina, nei fatti

In Novartis, affrontiamo con la forza dell'innovazione scientifica alcune tra le sfide sanitarie più impegnative della società. Con passione, siamo impegnati a scoprire nuovi modi per prolungare e migliorare la vita dei pazienti.



PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano
info@medicalstar.it – www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

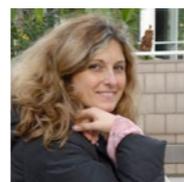
HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Emilia Vaccaro
Coordinamento editoriale, testi, interviste



Davide Cavaleri
Testi



Paola Gregori
Testi



Roberta Annicchiarico
Montaggio Video

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT