

Francesca Scicchitano, Mariarosanna De Fina, Antonio Consiglio, Daniela Scala  
Area SIFO Informazione Scientifica, Counselling e Farmacia Narrativa

## Dermatite atopica: trattamenti sistemici emergenti e novità terapeutiche

### INTRODUZIONE

La dermatite atopica (*Atopic Dermatitis*, AD) è una comune malattia infiammatoria della pelle caratterizzata da prurito e disfunzione della barriera cutanea.<sup>1-3</sup> I trattamenti di base attuali includono idratanti topici, corticosteroidi topici, inibitori topici della calcineurina, fototerapia e immunoterapie sistemiche.<sup>4</sup> L'AD da moderata a grave è spesso refrattaria ai trattamenti topici di prima linea, mentre gli immunosoppressori sistemici si sono dimostrati efficaci, ma presentano effetti avversi significativi<sup>4</sup>. L'esiguità di trattamenti di base ha contribuito allo sviluppo di immunoterapie topiche e sistemiche mirate, basate sull'utilizzo di small molecule e farmaci biologici, in grado di interagire direttamente con i pathways patogenetici dell'AD. Esse rappresentano a tutti gli effetti una nuova era di innovazione terapeutica. Nel 2016, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato un inibitore topico della fosfodiesterasi-4 (*Phosphodiesterase-4 inhibitor*, PDE4i), il crisaborolo, per il trattamento di AD da lieve a moderata e, nel 2017, un anticorpo monoclonale, dupilumab, per il trattamento di AD da moderata a grave.<sup>5</sup> Sebbene l'efficacia di dupilumab sia considerevole, il successo clinico del crisaborolo è meno rilevante. Nuovi trattamenti aggiuntivi sono auspicabili, in considerazione del fatto che l'AD è una malattia eterogenea contraddistinta da diversi fenotipi immunologici.<sup>3</sup>

In questo articolo saranno presi in rassegna le modalità d'azione, il profilo di sicurezza e l'efficacia di nuovi e promettenti trattamenti immunologici sistemici per l'AD, evidenziando come i loro bersagli interleuchina 13 (IL-13), interleuchina 31 (IL-31) e il membro 4 della superfamiglia recettoriale del fattore di necrosi tumorale (*Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4*, TNFRSF4), conosciuto anche come OX40 o gruppo di differenziazione 134 (*Cluster of differentiation 134*, CD134), e la famiglia di proteine della Janus chinasi (JAK) partecipino ai meccanismi patogenetici della AD. Nel presente articolo saranno inoltre esaminati i dati relativi agli studi pubblicati di fase II e III per dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab, anti-OX40 anticorpo, baricitinib, abrocitinib e upadacitinib. L'introduzione di nuovi agenti farmacologici può offrire nuove opzioni terapeutiche, ma resta da valutare in che modo gli agenti ad azione "ristretta", come i singoli inibitori delle interleuchine, si confronteranno sotto i profili di sicurezza ed efficacia con quelli ad azione "ampia" come gli inibitori delle JAK.

### IMMUNOLOGIA DELLA DERMATITE ATOPICA

Si veda la Figura 1.<sup>6</sup>

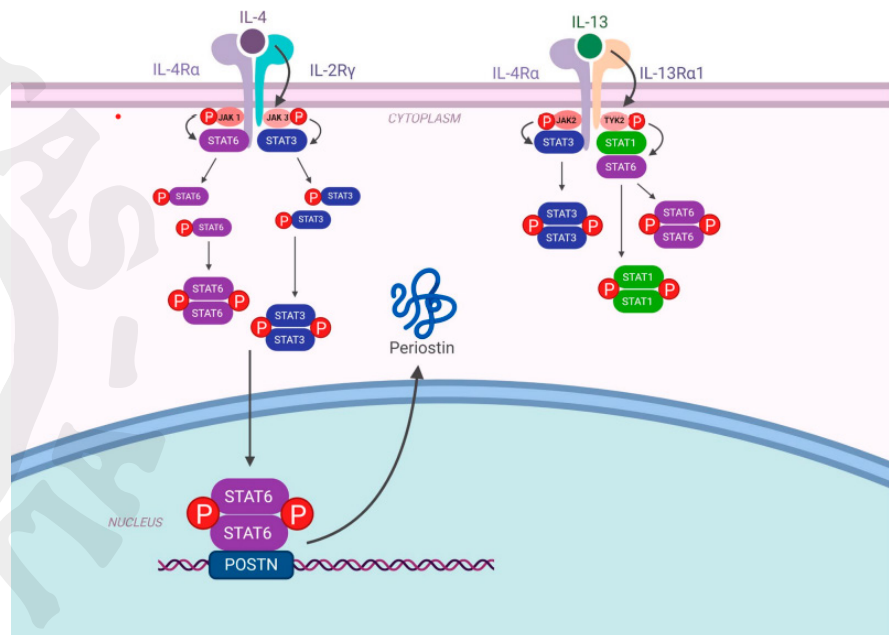


Figura 1. Pathways di signaling molecolare a cascata mediati da IL-4 e IL-13 e dalla via JAK-STAT.<sup>6</sup>  
 Legenda: IL= interleuchina; JAK= Janus chinasi; TYK2= tirosin-chinasi 2; STAT= trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione.

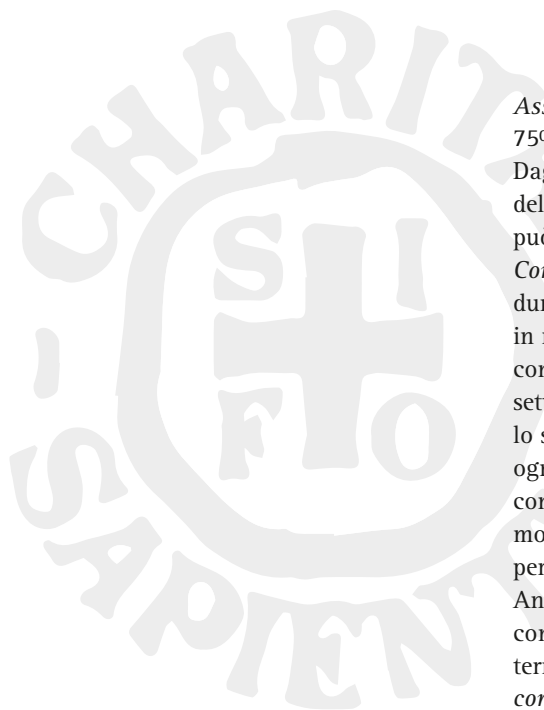
#### AGENTI TARGET DELL'INTERLEUCHINA-13 O SUOI RECETTORI

IL-13 è un bersaglio terapeutico adatto nel trattamento dell'AD, poiché livelli aumentati di IL-13 si correlano bene con la gravità della malattia.<sup>1,7,8</sup> Il blocco del segnale dell'IL-13 è alla base dell'azione terapeutica di tre anticorpi monoclonali indicati per il trattamento per l'AD refrattaria: dupilumab, tralokinumab e lebrikizumab.

##### Dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano IgG4 diretto contro la subunità  $\alpha$  (alfa) del recettore dell'interleuchina-4 (IL-4R), presente sia nel recettore di tipo 1 per l'IL-4, che lega esclusivamente tale citochina, sia nel recettore di tipo 2 per l'IL-4 e IL-13, che comprende sia la subunità IL-4R  $\alpha$  sia la subunità IL-13R  $\alpha 1$ . Quest'ultimo rappresenta il recettore primario per IL-13, ma lega anche IL-4. Entrambi i recettori sono presenti sulla parete cellulare sia dei linfociti di tipo 2 sia delle cellule epiteliali. Dupilumab, infatti, legandosi alla catena  $\alpha$  comune a entrambi i recettori sopracitati, non permette la trasduzione del segnale di entrambe le citochine, mediatrici fondamentali dell'infiammazione e dell'immunità di tipo 2. Dupilumab è indicato per il trattamento della AD severa nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e della AD da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti e bambini di età pari o superiore a 1 anno. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha concesso la rimborsabilità di dupilumab per il trattamento della AD grave, definita tramite uno score di EASI (*Eczema Area and Severity Index*)  $\geq 24$ , in pazienti adulti per i quali la terapia con ciclosporina A risulta essere controindicata, inefficace o non tollerata.

I dati di efficacia e sicurezza di dupilumab per il trattamento della AD nei pazienti adulti derivano dal programma di studio clinico LIBERTY-AD, che include undici studi condotti in pazienti con AD dalla fase 1b alla fase 3. Gli studi SOLO 1 e SOLO 2<sup>9</sup> di fase 3, di 16 settimane, controllati verso placebo a gruppi paralleli, hanno valutato dupilumab 300 mg ogni settimana od ogni 2 settimane in monoterapia, e hanno mostrato una percentuale significativamente maggiore nei pazienti trattati con dupilumab nel raggiungimento dello score IGA (*Investigator's Global*



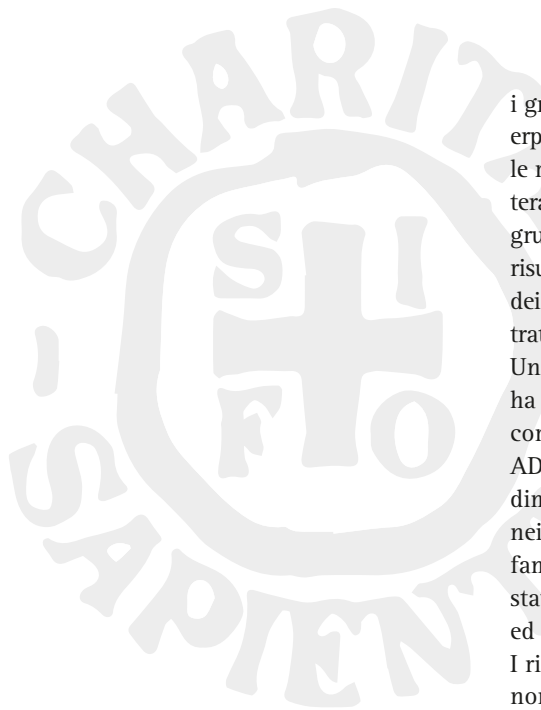
*Assessment*) di 0 e 1 (“cute priva di lesioni” o “cute quasi priva di lesioni”) e il 75% di miglioramento nell’EASI (EASI-75) rispetto a placebo alla settimana 16. Dagli studi SOLO 1 e SOLO 2 è, inoltre, emerso che non solo non vi è un aumento del rischio complessivo di infezioni durante la terapia, ma anzi che dupilumab può ridurre il rischio di infezioni cutanee nei pazienti con AD. Lo studio SOLO *Continue*,<sup>10</sup> randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e della durata di 36 settimane, ha invece valutato regimi di dose multipli di dupilumab in monoterapia per il mantenimento e la durata della risposta in pazienti adulti con AD da moderata a severa, mediante somministrazione del farmaco ogni settimana o due settimane come previsto negli studi SOLO 1 e 2, cioè mantenendo lo stesso regime di trattamento, oppure allungando i tempi di somministrazione ogni quattro/otto settimane. Lo studio ha dimostrato che i pazienti che hanno continuato lo stesso regime di dose ricevuta negli studi SOLO 1 e SOLO 2 hanno mostrato un effetto ottimale nel mantenere la risposta clinica, mentre l’efficacia per gli altri regimi di dose è diminuita in maniera dose-dipendente.

Anche lo studio CHRONOS<sup>11</sup> di 52 settimane, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo che ha valutato l’efficacia e la sicurezza a lungo termine di dupilumab in terapia concomitante con corticosteroidi topici (*topical corticosteroids*, TCS), ha mostrato una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con dupilumab e TCS che ha raggiunto IGA di 0 o 1, e il 75% di miglioramento nell’EASI-75 rispetto a placebo e TCS alla settimana 16.

Nello studio LIBERTY AD CAFÉ,<sup>12</sup> randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 16 settimane, è stato valutato dupilumab associato a TCS in pazienti adulti con AD grave non adeguatamente controllati con ciclosporina A (*cyclosporin*, CsA) orale, intolleranti a essa, oppure nei soggetti in cui CsA era controindicata o non consigliata dal punto di vista medico. Anche in questo studio, la percentuale di pazienti che ha raggiunto EASI-75 alla settimana 16 è stata significativamente maggiore nei gruppi dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane (*once every 2 weeks*, Q2W) più TCS (62,6%) vs dupilumab 300 mg ogni settimana (*once weekly*, QW) più TCS (59,1%) rispetto al gruppo placebo più TCS (29,6%).

Lo studio OPEN EXTENSION LABEL<sup>13</sup> è uno studio di 164 settimane (148 settimane di trattamento, 16 settimane di follow-up) in aperto, che ha valutato la sicurezza e l’efficacia a lungo termine di dosi ripetute di dupilumab 300 mg QW. Questo è stato principalmente uno studio di valutazione della sicurezza in cui gli *endpoints* primari erano i tassi di incidenza degli eventi avversi (*adverse events*, AE) e i tassi di AE corretti per la durata del trattamento. Dei 2.677 pazienti arruolati e trattati, 347 hanno raggiunto la settimana 148. La compliance media al farmaco è stata del 98,2%. Nel complesso, gli AE comuni (riscontrati in >5% dei pazienti) includevano nasofaringite, flare-up (manifestazioni acute) di AD, infezioni delle vie respiratorie superiori, congiuntivite, cefalea, herpes orale e reazioni al sito di iniezione. Dupilumab ha mostrato miglioramenti duraturi nei segni e nei sintomi della AD. Il profilo di sicurezza ed efficacia di dupilumab emerso da questo studio è sicuramente di supporto a conferma del ruolo che l’anticorpo monoclonale riveste come trattamento continuo a lungo termine per pazienti adulti con AD da moderata a grave, come confermato pure da studi real-life, mirati a valutare la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti in trattamento con dupilumab.

L’efficacia e la sicurezza di dupilumab in monoterapia nei pazienti adolescenti è stata valutata in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 251 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, affetti da AD da moderata a grave all’interno del programma di studio LIBERTY AD ADO.<sup>14</sup> Lo studio ha raggiunto tutti gli endpoint primari e secondari alla 16<sup>a</sup> settimana; l’incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento era simile in tutti



i gruppi di trattamento. I tassi di esacerbazione della AD e le infezioni cutanee non erpetiche sono risultati più elevati nel caso del placebo, mentre la congiuntivite e le reazioni nel sito di iniezione sono stati maggiormente riscontrati nel caso della terapia con dupilumab. Nessun paziente dei gruppi dupilumab e solo un paziente del gruppo placebo ha interrotto il trattamento di studio a causa degli eventi avversi. I risultati di questo studio indicano che non è necessario un monitoraggio di routine dei parametri di laboratorio in questa fascia di popolazione prima o durante il trattamento con dupilumab, così come era già avvenuto negli adulti.

Uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato la sicurezza e l'efficacia di dupilumab somministrato con un corticosteroide topico in 367 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con AD grave all'interno del programma di sviluppo LIBERTY AD. Dupilumab ha dimostrato una riduzione significativa del prurito, dell'ansia e della depressione nei bambini, ed un miglioramento della qualità della vita dei genitori e dei familiari.<sup>15</sup> Come per gli adulti, anche nei bambini della predetta fascia d'età sono stati valutati i valori di laboratorio per i parametri ematologici ed ematochimici, ed è stata effettuata l'analisi delle urine durante lo studio LIBERTY AD PED.<sup>16</sup> I risultati indicano che, come per gli adulti e gli adolescenti, per i bambini di età non inferiore ai 6 anni non sono obbligatori controlli ematologici ed esami di laboratorio di routine +prima dell'inizio o durante il trattamento con dupilumab. Il profilo di sicurezza di dupilumab si è pertanto dimostrato coerente tra bambini di 6-11 anni, adolescenti e adulti affetti da AD grave. Infine, nella popolazione anziana, l'efficacia e la sicurezza di dupilumab sono risultate comparabili a quelle rilevate per la popolazione totale degli studi sugli adulti; non è stato riscontrato un aumento del rischio di manifestare eventi avversi e, pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni.<sup>17,18</sup>

#### Tralokinumab

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano che blocca selettivamente IL-13. Quest'ultima agisce legandosi alla porzione IL-13Ra1 del recettore di tipo 2, che ha anche la porzione IL-23ra per IL-4 che, tuttavia, non viene neutralizzata da tralokinumab.<sup>19</sup> Il farmaco, negli studi registrativi, si è dimostrato efficace alla dose di attacco di 600 mg, sia riducendo significativamente, vs placebo, la gravità clinica della AD, misurata tramite EASI e IGA in pazienti con patologia moderata/grave, sia riducendo l'intensità del prurito. Tra gli effetti collaterali più comuni sono state segnalate reazioni cutanee in sede di iniezione, infezioni del tratto respiratorio superiore, congiuntivite e cefalea.

Diversi sono gli studi che hanno valutato l'efficacia di tralokinumab, tra cui si ricordano:

- **ECZTRA 1 e 2:** studi registrativi internazionali randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 52 settimane alterne, in monoterapia avente come target pazienti adulti con AD moderata-grave, candidati alla terapia sistemica;<sup>19</sup>
- **ECZTRA 3:** studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 32 settimane, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco allo stesso dosaggio, ma in combinazione con steroidi topici, in 380 adulti con AD da moderata a grave, candidati alla terapia sistemica;<sup>20</sup>
- **ECZTRA 5:** studio randomizzato che ha mostrato come l'uso di tralokinumab non influisca sui tassi di risposta ai vaccini acellulari trivalenti TDPa (combinazione di tetano, difterite e pertosse acellulare) e anti-meningococco; pertanto, i pazienti in trattamento col farmaco possono ricevere vaccini inattivi o non vivi;<sup>21</sup>



■ **ECZTRA 7:** studio randomizzato in cui sono stati arruolati 277 adulti con DA severa e un'inadeguata risposta o intolleranza alla ciclosporina A, che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco indipendentemente dalla loro risposta al trattamento, o che erano stati trattati con tralokinumab o placebo nei precedenti studi. Lo studio ha dimostrato finora un profilo di sicurezza di tralokinumab 300 mg a settimane alterne analogo a quello osservato nei precedenti studi sul farmaco, senza alcuna nuova segnalazione di farmacovigilanza.<sup>22</sup>

#### **Lebrikizumab**

Lebrikizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano che lega IL-13, inibendo la dimerizzazione di IL-13R $\alpha$ 1 e IL-4R $\alpha$ . Lo studio clinico di fase III (ADhere) ancora in corso sta valutando lebrikizumab in pazienti adulti con AD. Nello studio di fase II lebrikizumab alla dose di 125 mg ogni 4 settimane, ha raggiunto un EASI-50 (82,4%) rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo (62,3%; p=0,026).<sup>23</sup> Inoltre, a 12 settimane, un'alta percentuale di soggetti nel gruppo che ha ricevuto lebrikizumab 125 mg ogni 4 settimane ha ottenuto un EASI-75 (54,9%) rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo (34,0%; p=0,036). Non c'era differenza significativa nella percentuale di soggetti che hanno raggiunto un IGA di 0 o 1 tra il gruppo che ha ricevuto lebrikizumab 125 mg ogni 4 settimane (33,3%) e il gruppo che ha ricevuto il placebo (18,9%; p=0,098). Un secondo studio di fase IIb, condotto da Simpson et al. negli adulti ha riportato simili risultati di efficacia (Tabella 1).<sup>24</sup> Nello studio TREBLE non è emerso alcun evento avverso pericoloso per la vita, e nessun evento avverso ha mostrato un andamento dose-dipendente.<sup>23</sup>

### **AGENTI TARGET INTERLEUCHINA-31**

#### **Nemolizumab**

Nemolizumab (CIM331) è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano che si lega alla componente del recettore  $\alpha$  dell'IL-31. Ciò impedisce all'IL-31 di agire al livello dei neuroni, che inibiscono il potenziamento della sensazione di prurito.<sup>25-27</sup> Sono in corso diversi studi clinici di fase III per nemolizumab nei pazienti con AD (Tabella 1).<sup>24</sup>

### **AGENTE TARGET OX40 (CD134)**

#### **Anticorpo AntiOX40**

L'anticorpo anti-OX40 (chiamato anche GBR 830) è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che ha come target il recettore OX40, anche conosciuto come CD134, un recettore appartenente alla famiglia della superfamiglia del recettore del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis superfamily receptor*, TNSFR4) riconosciuto come co-stimolatore per le cellule T.<sup>28</sup> È attualmente in fase di reclutamento uno studio clinico di fase IIb (Tabella 1). Nello studio clinico pubblicato di fase IIa condotto negli adulti, gli endpoint primari dello studio includevano l'incidenza e la caratterizzazione degli eventi avversi, la variazione dell'iperplasia epidermica rispetto al basale, l'espressione di mRNA dalla biopsia cutanea.<sup>29</sup> Il gruppo di trattamento presentava una ridotta iperplasia epidermica (rispetto al loro basale) a 29 giorni (p<0,01) e 71 giorni (p<0,001), mentre il gruppo placebo no.

Tabella 1. Studi clinici in corso (al 10 aprile 2020).

Farmaco	Trial clinici*	Fase	Stato
Lebrikizumab	NCT04146363	III	Sospeso (causa Covid-19)
Nemolizumab	NCT03989206	III	Reclutamento
	NCT03985943	III	Reclutamento
	NCT03989349	III	Reclutamento
Anticorpo anti-OX40	NCT03568162	IIb	Reclutamento
Baricitinib	NCT03435081 (BREEZE-AD5)	III	Attivo, no reclutamento
	NCT03733301 (BREEZE-AD7)	III	Completato
	NCT03559270 (BREEZE-AD6)	III	Iscrizione su invito
	NCT03334435	III	Attivo, no reclutamento
	NCT03428100	III	Attivo, no reclutamento
	NCT03952559	III	Reclutamento
Abrocitinib	NCT03422822	III	Reclutamento
Upadacitinib	NCT03607422	III	Reclutamento
	NCT03569293	III	Reclutamento
	NCT03738397	III	Reclutamento
	NCT03568318	III	Reclutamento
	NCT03661138	III	Attivo, no reclutamento

\*ClinicalTrials.gov identifier (www.clinicaltrials.gov).

Modificata da: Guttman-Yassky et al.<sup>26</sup>

### AGENTI TARGET DELLA FAMIGLIA DELLE PROTEINE DELLE JANUS CHINASI (BARICITINIB, ABROCITINIB, UPADACITINIB)

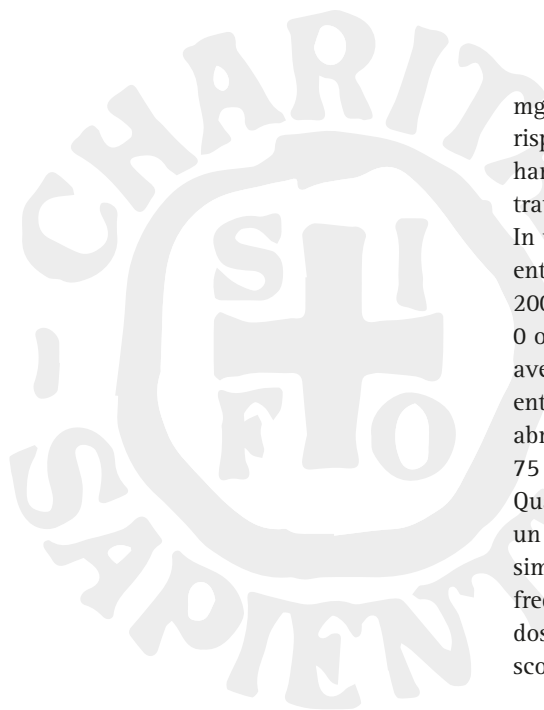
#### Baricitinib

Baricitinib è una piccola molecola, inibitore selettivo orale delle JAK1 e JAK2.<sup>30</sup> Sono in corso due studi clinici di fase III, BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2, entro 16 settimane, una percentuale maggiore di soggetti nei gruppi di trattamento (1 mg, 2 mg e 4 mg) ha raggiunto un IGA di 0 o 1, miglioramento a  $\geq 2$  punti e EASI-75 rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo.<sup>31</sup> In uno studio clinico di fase II su adulti con AD, entro la settimana 16, una percentuale più alta di soggetti trattati con baricitinib 4 mg con un corticosteroide topico (TCS) ha ottenuto un EASI-50 rispetto ai soggetti trattati con placebo con TCS ( $p=0,027$ ).<sup>32</sup> Al contrario, entro la settimana 16, non c'era differenza nella proporzione di soggetti che raggiungevano EASI-75 nel gruppo che riceveva baricitinib (2 mg [n=20]; 4 mg [n=30]) e TCS rispetto al gruppo che riceveva placebo e TCS (n=34;  $p=0,319$  e  $p=0,148$ , rispettivamente). A 4 settimane, una percentuale maggiore di soggetti ha raggiunto IGA di 0 o 1 dopo aver ricevuto 4 mg di farmaco e TCS rispetto al placebo ( $p=0,019$ ). In questo studio, non sono stati segnalati eventi avversi pericolosi per la vita.

In BREEZE-AD1 si è verificato un aumento del tasso di infezioni da Herpes simplex nei gruppi di trattamento rispetto al gruppo placebo, ma questo non era visto in BREEZE-AD2. L'aumento della creatina fosfochinasi (*Creatine Phosphokinase*, CPK) ha causato la sospensione del trattamento in due soggetti trattati con baricitinib e discontinuità in un soggetto.

#### Abrocitinib

Abrocitinib (PF-04965842) è una piccola molecola orale, inibitore selettivo di JAK1.<sup>33</sup> I dati recentemente rilasciati dello studio di fase III JADE COMPARE, che ha valutato l'efficacia di abrocitinib in monoterapia in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, sono promettenti. Entro 12 settimane, una proporzione significativamente più alta di soggetti nei gruppi di trattamento (100 mg o 200



mg giornalmente) ha raggiunto un IGA di 0 o 1 e un miglioramento di  $\geq 2$  punti rispetto al gruppo che ha ricevuto il placebo. La proporzione di soggetti che hanno ottenuto un EASI-75 è stata anche significativa, superiore nei gruppi di trattamento rispetto al gruppo placebo a 12 settimane.<sup>34</sup>

In uno studio di fase IIb che ha valutato abrocitinib nell'AD da moderata a grave entro la settimana 12, una percentuale maggiore di soggetti che hanno ricevuto 200 mg di farmaco e 100 mg di farmaco (43,8% e 29,6%) presentava un IGA di 0 o 1 oltre ad un  $\geq 2$  punti, miglioramento rispetto al basale rispetto a coloro che avevano ricevuto placebo (5,8%;  $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ , rispettivamente)<sup>34</sup>. Inoltre, entro la settimana 12, una percentuale maggiore di soggetti che ricevevano abrocitinib alla dose di 200 mg e 100 mg (64,6% e il 40,7%) ha ottenuto un EASI-75 rispetto al placebo (15,4%;  $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ , rispettivamente).<sup>35</sup>

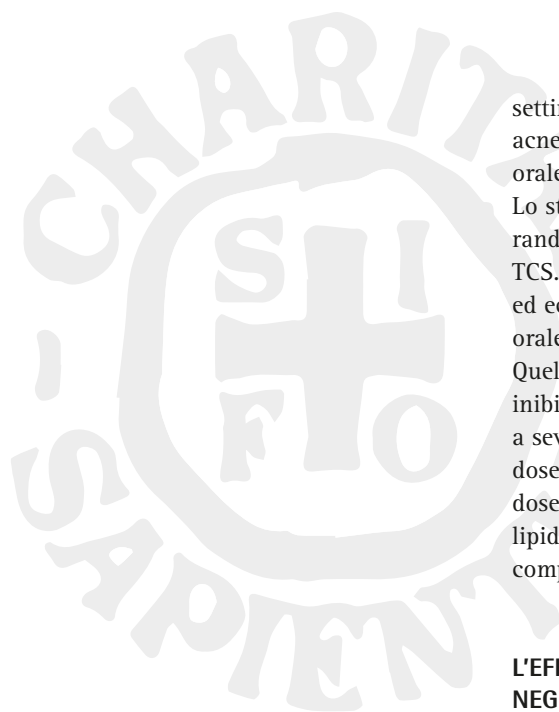
Quattro eventi avversi gravi sono stati riportati nei gruppi di trattamento, tra cui un caso di polmonite, un caso di eczema erpetico e due casi di recidiva di Herpes simplex. Disturbi gastrointestinali sono stati osservati anche con aumento della frequenza nel gruppo o nei gruppi trattati con abrocitinib. La trombocitopenia dose-dipendente è stata anche notata per dosi  $> 10$  mg, ma questo effetto è scomparso entro la 12<sup>a</sup> settimana di trattamento.

#### Upadacitinib

Upadacitinib è una piccola molecola che agisce come inibitore selettivo e reversibile della Janus chinasi (JAK) orale, progettato per avere una maggiore selettività per JAK1 rispetto a JAK2, JAK3 e tirosin-chinasi 2, con l'intenzione di migliorare l'efficacia e la sicurezza per un profilo rischio-beneficio più favorevole rispetto ad altri inibitori JAK meno selettivi.<sup>36</sup> Infatti, nei test cellulari umani upadacitinib inibisce la segnalazione da parte di JAK2 o JAK173 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2. La AD è causata da citochine pro-infiammatorie (tra cui IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- $\gamma$ ) che traducono segnali attraverso la via JAK1. L'inibizione di JAK1 con upadacitinib riduce la segnalazione di molti mediatori responsabili di segni e sintomi della AD, quali lesioni cutanee eczematose e prurito. In volontari sani la somministrazione di upadacitinib (formulazione a rilascio immediato) ha determinato un'inibizione della fosforilazione di STAT3 indotta da IL-6 (JAK17JAK2) e della fosforilazione di STAT5 indotta da IL-7 (JAK17JAK3) dose-dipendenti e concentrazione-dipendenti nel sangue intero. L'inibizione massima è stata osservata 1 ora dopo la somministrazione, ed è tornata al valore prossimo al basale entro la fine dell'intervallo di somministrazione.

Upadacitinib è stato approvato negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e in altri Paesi per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva moderatamente. Dopo il parere favorevole del Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), nel 2021 l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicinal Agency*, EMA) ha approvato l'impiego di upadacitinib per il trattamento di adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con AD da moderata a severa, candidati alla terapia sistemica. Il parere positivo del CHMP è stato supportato dai dati clinici provenienti dal programma di sviluppo di fase III, che ha valutato 2.500 pazienti con AD da moderata a severa in tre studi clinici.<sup>37</sup>

MEASURE UP1 e MEASURE UP 2, sono due studi replicati, di fase III, multicentrici, randomizzati in doppio cieco contro placebo, che hanno coinvolto sia pazienti adolescenti che adulti. In questi studi, entrambi i dosaggi di upadacitinib (15 e 30 mg) hanno raggiunto tutti gli endpoint primari e secondari, dimostrando un rapido e significativo miglioramento del quadro clinico della AD e una altrettanto significativa riduzione del prurito rispetto al placebo, dopo 16



settimane di terapia<sup>36</sup>. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati acne, rino-faringite, infezioni del tratto respiratorio superiore, cefalea, herpes orale ed aumento della CPK.<sup>38</sup>

Lo studio AD UP<sup>39</sup> ha previsto l'arruolamento di 901 pazienti adolescenti e adulti, randomizzati a ricevere upadacitinib 15 o 30 mg oppure placebo in associazione a TCS. I risultati ottenuti mostrano come upadacitinib sia in grado di ottenere rapidi ed eccellenti risultati clinici, confermandone l'ottimo potenziale come terapia orale per pazienti adulti ed adolescenti con AD da moderata a severa.

Quella per la AD è la quarta indicazione per upadacitinib, che è il primo JAK inibitore approvato in Europa e in Italia per il trattamento della AD da moderata a severa sia negli adulti che negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. La dose di 30 mg di upadacitinib è utilizzabile tenendo presente il rischio di aumento dose-dipendente di infezioni (Herpes zoster) e l'aumento dose-dipendente dei lipidi plasmatici. Inoltre, la dose di 30 mg non è raccomandabile in pazienti con compromissione renale grave e pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A4.

#### **L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI UPADACITINIB SONO SUPERIORI A DUPILUMAB NEGLI ADULTI CON DERMATITE ATOPICA DA MODERATA A GRAVE?**

Uno studio controllato del 2017, di 24 settimane, ha evidenziato che upadacitinib ha una rapidità di azione maggiore rispetto a dupilumab sia sulla riduzione delle lesioni cutanee che sul prurito.<sup>11,37</sup>

Il recente studio clinico del 2021, condotto su 692 pazienti con dermatite atopica da moderata a grave, conferma i risultati dello studio di Blauvelt et al.<sup>11</sup> dimostrando che vi è una clearance cutanea clinicamente significativa e sollievo dal prurito, con una superiorità statisticamente significativa per upadacitinib rispetto a dupilumab.

Trial clinici di fase I-IIb<sup>38</sup> e tre studi clinici di fase III (Measure Up 1, Measure Up 2<sup>36</sup> e AD Up<sup>49</sup>) hanno dimostrato che upadacitinib somministrato una volta al giorno (dosi di 15 o 30 mg) rappresenta un'opzione di trattamento ben tollerata ed efficace per pazienti con AD da moderata a grave.

Un risultato interessante è emerso da una serie di casi relativi a tre pazienti affetti da AD dupilumab-resistente trattati con successo con upadacitinib.<sup>39</sup>

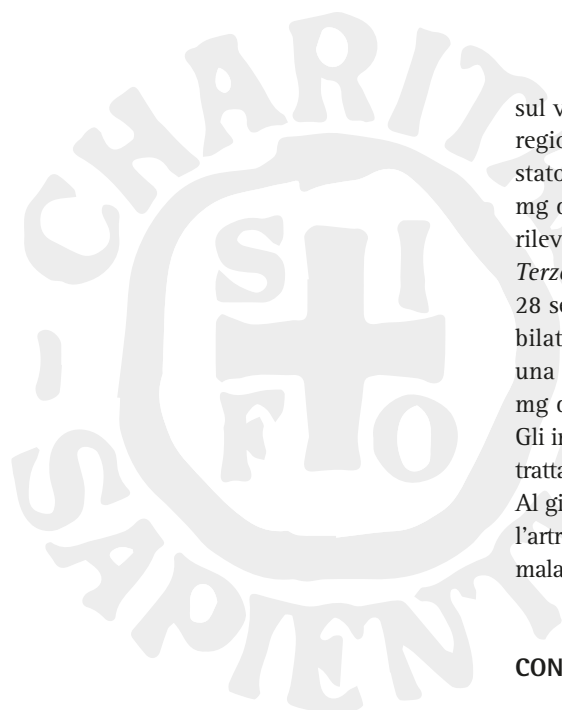
Nonostante dupilumab risulti di solito molto efficace, vi sono tuttavia ancora pazienti atopici. Dai dati presenti in letteratura e dalla pratica clinica, dupilumab è caratterizzato da un profilo di rischio molto buono, anche se, in alcuni casi, sono state riscontrate reazioni al sito di iniezione, congiuntiviti e recidive di eczema facciale, oltre che mancata rispondenza al trattamento.<sup>40</sup>

Licata G. et al.<sup>40</sup> riportano tre casi di pazienti nei quali i farmaci anti-JAK hanno rappresentato una valida opzione terapeutica:

*Primo caso.* Uomo di 26 anni, con AD grave. Il paziente ha già sperimentato terapia con ciclosporina (4 mg/kg) senza risultati. In seguito a consenso informato, è stato prescritto dupilumab. Ha continuato per 40 settimane con alta risoluzione di manifestazione clinica, quando all'improvviso sul viso si è verificata una recidiva. Sono stati somministrati inizialmente steroidi sistemici e topici, ma dopo 6 settimane non sono stati ottenuti benefici. Così il paziente ha iniziato trattamento con upadacitinib, 15 mg per os due volte al giorno. Quando il paziente è tornato a controllo dopo 1 mese era visibile solo un lieve eczema.

*Secondo caso.* Donna di 38 anni, con AD e altre comorbidità allergiche. I trattamenti precedenti includono fototerapia a banda stretta UV-B, steroidi sistemici e ciclosporina. Dopo 6 settimane di dupilumab, è stato osservato un miglioramento. Nel frattempo la paziente ha sviluppato un eczema pruriginoso





sul viso e sul collo, che si sospettava fosse correlato a fenomeni di dermatosi regionali correlate a dupilumab. Un mese di itraconazolo non ha dato benefici; è stato pertanto interrotto il trattamento con dupilumab e iniziata la terapia con 15 mg di upadacitinib per os due volte al giorno. A un follow-up di 2 mesi, è stato rilevato un notevole miglioramento.

*Terzo caso.* Donna di 23 anni, già in precedente trattamento con dupilumab per 28 settimane, trattamento poi interrotto a causa di diversi episodi di congiuntivite bilaterale. La donna presentava inoltre una recidiva di eczema facciale. Per evitare una lunga terapia con steroidi topici, si è deciso di somministrare upadacitinib 15 mg due volte al giorno. Quattro settimane dopo, l'eczema facciale è scomparso. Gli inibitori selettivi di JAK1, come upadacitinib, potrebbero essere un'opzione di trattamento per l'AD per quei pazienti che non sono responsivi o conformi a dupilumab. Al giorno d'oggi, questi farmaci sono marcati solo per poche malattie, come ad esempio l'artrite reumatoide, ma diversi studi hanno dimostrato efficacia nell'AD e in altre malattie dermatologiche come la psoriasi, l'alopecia areata o la vitiligine.

### CONCLUSIONI

Fino a poco tempo fa, il trattamento dell'AD, da moderata a grave, si basava su potenti corticosteroidi e immunosoppressori sistemici, che potevano produrre significativi effetti collaterali indesiderati. Considerando che l'AD da moderata a grave può comportare una scarsa qualità della vita, lo sviluppo di immunomodulatori mirati e ben tollerati rimane un obiettivo di primaria importanza. Una migliore comprensione della fisiopatologia dell'AD ha portato la ricerca a concentrarsi su nuovi agenti farmacologici, quali appunto quelli ivi discussi, dedicati a questa popolazione di pazienti. Mentre questi ultimi hanno dimostrato efficacia, come traspare dai risultati di molteplici studi clinici citati in questo articolo, altri agenti farmacologici, come ad esempio tezepelumab, apremilast, ustekinumab e tradipitant, non sono riusciti a raggiungere l'endpoint primario prefissato dai trials per i quali essi sono stati testati.<sup>41-43</sup>

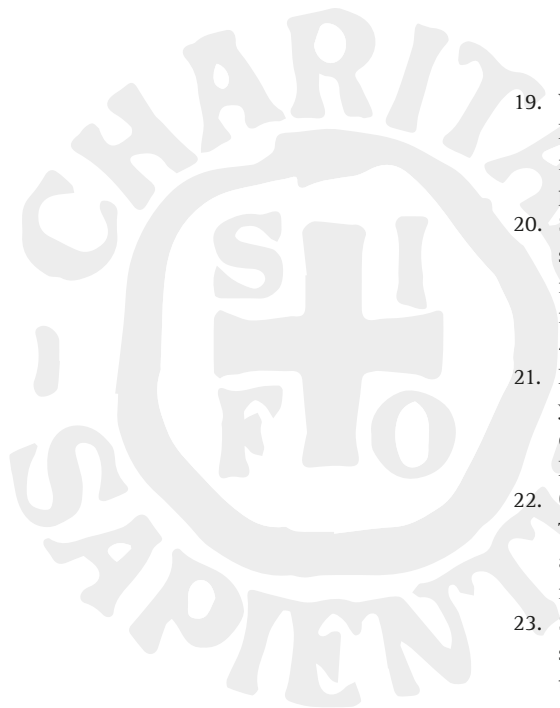
Infobox	
EASI (Eczema Area and Severity Index)	Sistema validato per l'attribuzione di un punteggio che delinea la severità e l'intensità dei segni fisici dell'eczema. EASI-75 indica una riduzione del 75% degli indici di flogosi dal <i>baseline</i> , ed è una misura impiegata negli studi clinici per definire l'efficacia di un trattamento per l'AD.
IGA (Investigator's Global Assessment)	Scala di misurazione validata a cinque o sei punti (parametri) mediante cui viene valutato il grado di severità di una patologia.
Creatina Fosfochinasi (CPK)	La CPK, o creatinasi (CK), è un enzima presente soprattutto nel tessuto muscolare scheletrico e nelle fibre cardiache. L'enzima permette, tramite l'ausilio del magnesio, la conversione della creatina in fosfocreatina, mediante consumo di ATP (adenosintrifosfato) e generazione di energia altamente sfruttabile.

### BIBLIOGRAFIA

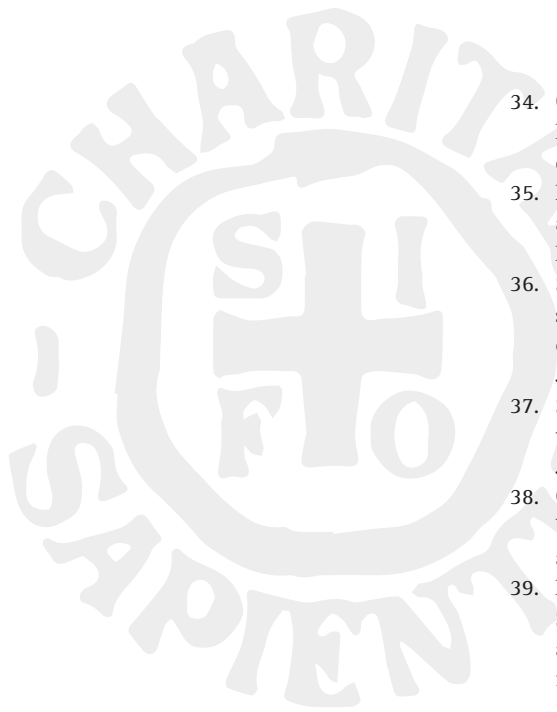
1. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology* 2019; 158: 281-6.



2. Suarez-Farinas M, Ungar B, da Rosa CJ, Ewald DA, Rozenblit M, Gonzalez J, et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1218-27.
3. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1-11.
4. Silverberg JI, Kantor R. The role of interleukins 4 and/or 13 in the pathophysiology and treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017; 35: 327-34.
5. Bissonnette R, Pavel AB, Diaz A, Werth JL, Zang C, Vranic I, et al. Crisaborole and atopic dermatitis skin biomarkers: an inpatient randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1274-89.
6. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis. *Drugs* 2020; 80: 1041-52.
7. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2019; 50: 5-14.
8. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 135-41.
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335-48.
10. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 131-43.
11. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-303.
12. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018; 178: 1083-101.
13. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 567-77.
14. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 44-56.
15. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, Akinlade B, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged  $\geq 6$  to  $< 12$  years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol* 2021; 184: 857-70.
16. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried E, Thaçi D, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Laboratory Safety of dupilumab in patients aged 6-11 years with severe atopic dermatitis: results from a phase III clinical trial. *Paediatr Drugs* 2021; 23: 515-27.
17. Patruno C, Fabbrocini G, Longo G, Argenziano G, Ferrucci SM, Stingeni L, et al. Effectiveness and safety of long-term dupilumab treatment in elderly patients with atopic dermatitis: a multicenter real-life observational study. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22: 581-6.
18. Patruno C, Napolitano M, Argenziano G, Peris K, Ortoncelli M, Girolomoni G, et al.; DADE - Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Elderly study group. Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 958-64.



19. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, et al. ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021; 184: 437-49.
20. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol* 2021; 184: 450-63.
21. Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP, Toth D, Laquer V, Beissert S, et al. Long-term 2 year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 815-24.
22. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol* 2022; 186: 440-52.
23. Simpson EL, Flohr C, Eichenfeld LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an antiIL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 863-71e11.
24. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfeld LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 411-20.
25. Ruzicka T, Hanifn JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al.; XCIMA Study Group. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 826-35.
26. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 145: 173-82.
27. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016; 174: 296-304.
28. Duhon R, Ballesteros-Merino C, Frye AK, Tran E, Shu-Ching Chang T, Koguchi Y, et al. Neoadjuvant anti-OX40 (MEDI6469) therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma activates and expands antigen-specific tumor-infiltrating T cells. *Nat Commun* 2021; 12: 1047.
29. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 482-93e7.
30. Mogul A, Corsi K, McAuliffe L. Baricitinib: the second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 947-53.
31. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 913-21e9.
32. Bauman JN, Doran AC, King-Ahmad A, Sharma R, Walker GS, Lin J, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of abrocitinib, a selective Janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2022; 50: 1106-18.
33. Pfizer announces positive Top-line results from Phase 3 Study of Investigational Oral Jak1 candidate, abrocitinib (Pf-04965842), in patients aged 12 and older with moderate to severe atopic dermatitis. 2019 Disponibile on line su: <https://bit.ly/301uANq> [ultimo accesso 10 novembre 2022].



34. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfeld C, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 1371-9.
35. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Freidman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol* 2018; 2: 23.
36. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the measure up 1 and measure up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol* 2022; 158: 404-13.
37. Silverberg JI, Rubini NPM, Pires MC, Rossi AB, Zhang A, Chen Z, et al. Dupilumab treatment reduces hospitalizations in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1279-85.e1.
38. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, HC Hong, Paap KA, Reich A, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 877-84.
39. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2169-81.
40. Licata G, Gambardella A, Tancredi V, Calabrese G, De Rosa A, Alfano R, et al. Face atopic dermatitis resistant to dupilumab: a case series of three patients successfully treated with upadacitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: e150-e152.
41. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 467-74.
42. Wang C, Kraus CN, Patel KG, Ganesan AK, Grando SA. Realworld experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol* 2020; 59: 253-6.
43. Uchida H, Kamata M, Mizukawa I, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, et al. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. *Br J Dermatol* 2019; 181: 1083-5.