

Comparación indirecta de inhibidores de la IL-13 más corticoides tópicos en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave

FRANCISCO JAVIER SALMERÓN NAVAS¹, LEONOR GÓMEZ SAYAGO^{1,2}, MARÍA DEL CARMEN JIMÉNEZ DE JUAN^{1,3}

1 Servicio de Farmacia. Hospital Riotinto. Riotinto. Huelva (España)

Fecha de recepción: 03/07/2024 Fecha de aceptación: 09/08/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000200003>

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue establecer si lebrikizumab más corticosteroides tópicos (L-TC), tralokinumab más corticosteroides tópicos (T-TC) y dupilumab más corticosteroides tópicos (D-TC) pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave mediante una comparación indirecta ajustada (CIA) utilizando un comparador común.

MATERIAL Y METODOS

Una búsqueda bibliográfica fue realizada para identificar ensayos clínicos fase III (ECs) con L-TC o T-TC o D-TC con misma población, duración y variables de estudios empleadas. La mejora del 90% en el "Índice de Severidad del Área Afectada" (EASI90) en la semana 16 fue empleada como variable principal. Una CIA de L-TC frente T-TC y L-TC frente a D-TC fue realizada usando el método Bucher, mediante el empleo de la "Calculadora de Comparaciones Indirectas de la Agencia de Tecnologías Sanitarias Canadiense". El valor Delta (Δ , máxima diferencia aceptable como criterio clínico de no inferioridad) fue calculado usando la mitad del resultado en RAR en EASI90 del ensayo clínico pivotal de dupilumab (RAR=29%; Δ =15%). Los resultados fueron analizados gráficamente y la posición relativa del intervalo de confianza al 95% junto con el margen de equivalencia fueron observados. Para establecer el posicionamiento, se aplicaron los criterios de la Guía ATE.

RESULTADOS

Se incluyeron 3 ensayos clínicos para la CIA: L-TC (Adhere), T-TC (ECZTRA 3) and D-TC (Liberty ad Chronos). Los ensayos incluidos eran estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave. La diferencia en EASI90 expresada como RAR (IC 95%) de L-TC versus T-TC, y L-TC versus D-TC, fue de 6,6 (-9-22,2) y -11 (-27-5) respectivamente. Aplicando la Guía ETA, L-TC, T-TC y D-TC podrían considerarse ETA, siendo la probabilidad de diferencia clínicamente relevante <50% (la mayor parte del IC del 95% está en el rango de equivalencia).

CONCLUSIONES

El ITC no mostró diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el EASI90 entre anti-interleucina-13 más corticosteroides tópicos. Estos fármacos podrían considerarse ETA en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave.

Palabras clave: lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab, comparación indirecta ajustada, alternativas terapéuticas equivalentes.

Indirect comparison of IL-13 inhibitors plus topical corticosteroids in moderate to severe atopic dermatitis

OBJECTIVES

To establish whether lebrikizumab plus topical corticosteroids (L-TC), tralokinumab plus topical corticosteroids (T-TC) and dupilumab plus topical corticosteroids (D-TC) could be declared equivalent therapeutic alternatives (ETA) in patients with moderate to severe atopic dermatitis through an adjusted indirect treatment comparison (ITC) using a common comparator.

MATERIAL AND METHODS

A bibliographic search was conducted to identify phase III clinical trial (CTs) with L-TC or T-TC or D-TC with similar populations, duration and endpoints. The 90% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI90) at week 16 was used as the main variable. An ITC of L-TC versus T-TC and L-TC vs D-TC was performed using the Bucher method, with Indirect Treatment Comparisons calculator from the Canadian Agency for Health Technology. Delta value (Δ , maximum difference as a clinical criterion of equivalence) was calculated using half of the ARR in EASI90 obtained in the pivotal CT of dupilumab (pooled ARR=29%; Δ =15%). The results were analysed graphically and the relative position of the 95% CI and the equivalence margin were observed. Positioning was established following the ETA Guide.

RESULTS

Included three CTs in the ITC between L-TC (Adhere), T-TC (ECZTRA 3) and D-TC (Liberty ad Chronos). The CTs included were: phase III, randomised, double-blinded, placebo controlled and in adults patients with moderate to severe atopic dermatitis. The difference in EASI90 expressed as ARR (IC95%) of L-TC versus T-TC, and L-TC versus D-TC, was 6.6 (-9–22.2) y -11 (-27– 5) respectively. Applying the ETA Guide, L-TC, T-TC and D-TC could be considered ETA, being the probability of clinically relevant difference <50% (most of the 95% CI was in the equivalence range).

CONCLUSIONS

The ITC showed no statistically significant and clinically relevant differences in EASI90 between anti-interleukin-13 plus topical corticosteroids. These drugs could be considered ETA in most patients with moderate to severe atopic dermatitis.

Keywords: Infliximab, lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab, adjusted indirect treatment comparison, equivalent therapeutic alternatives.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por la aparición de eczema localizado, pruriginoso y recurrente, pudiendo ir acompañado con asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, alergias alimentarias y otras alergias de hipersensibilidad inmediata. La prevalencia de la enfermedad es del 15 al 20% entre los niños y hasta el 10% entre los adultos.^{1,2}

La patogénesis se basa en la activación de las células T, conllevando a la liberación de citocinas en la piel, principalmente interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13) e interleucina-31 (IL-31), que activan las vías descendentes de la Janus quinasa (JAK), desencadenando el proceso inflamatorio y el prurito.¹

El tratamiento de dicha enfermedad se selecciona según distintas características clínica y antropométricas como son el estadio clínico de la enfermedad (leve, moderada o grave), al área de extensión afectada, la edad, la calidad de vida de paciente, entre otras.³

En los pacientes con enfermedad de moderada a grave, además de los glucocorticoides tópicos y los emolientes, se suele asociar tratamientos sistémicos y/o fototerapia. Entre los tratamientos sistémicos disponibles se encuentra los anticuerpos neutralizantes sobre la IL-13, como dupilumab y tralokinumab.⁴

En el año 2023, se publicó el ensayo ADhere, donde se muestran los resultados de eficacia y seguridad en pacientes tratados con lebrikizumab junto con corticoides tópicos (L±GCt), frente a placebo y corticoides tópicos (P±GCt), mostrando un beneficio en “índice de superficie y gravedad del eczema” (EASI).⁵

Tras la aparición de este nuevo anti-IL-13, existe la incertidumbre sobre si estos fármacos presentan diferencias relevantes en términos de eficacia, pudiendo posicionar uno sobre otro en el contexto de pacientes con dermatitis atópica de moderada a severa. Las comparaciones indirectas ajustadas (CIA), permiten mostrar la eficacia relativa de 2 o más alternativas que no disponen de comparaciones directas en los ensayos clínicos. Mediante el empleo del valor delta (Δ), definido como máxima diferencia considerada clínicamente relevante, podemos valorar si dichas alternativas pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)⁶

El objetivo del presente trabajo es realizar una CIA, en términos de eficacia, entre los distintos anti-IL-13 junto a glucocorticoides tópicos (anti-IL-13±GCt) en pacientes con dermatitis atópica de mo-

derada a severa, utilizando P±GCt como comparador común, y establecer si dichas alternativas pueden ser consideradas ATE.

METODOLOGIA

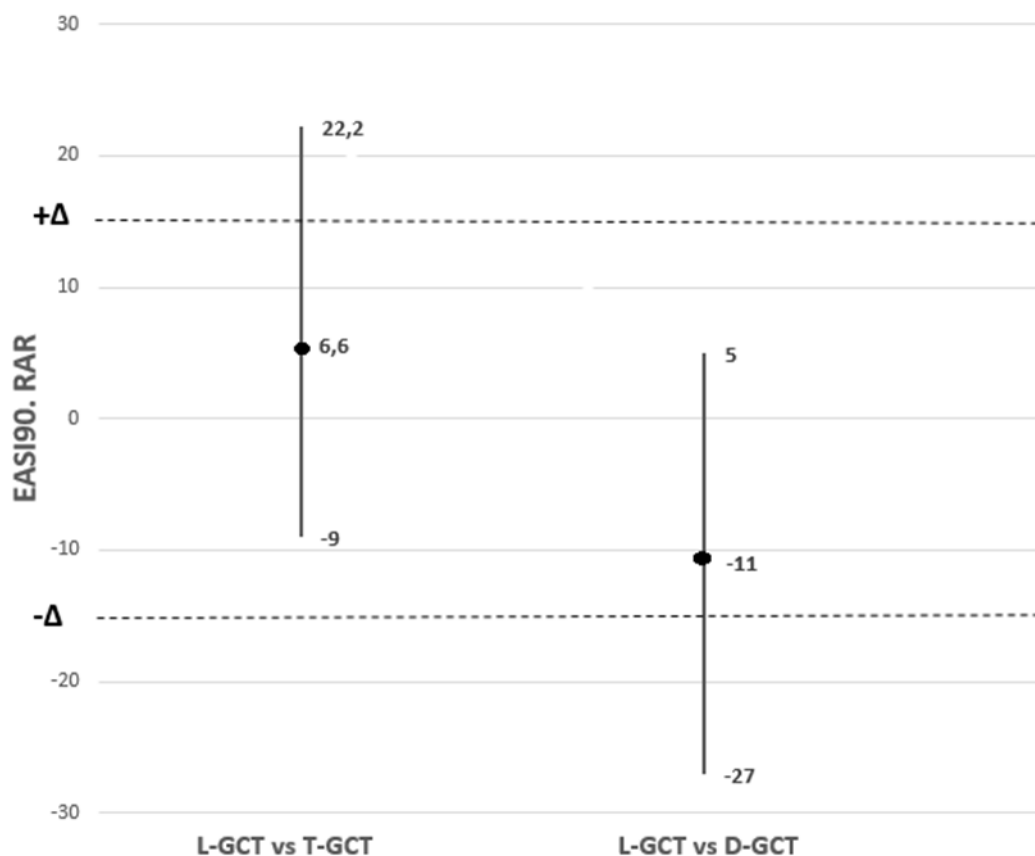
Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed, para determinar los ensayos clínicos fase III que estudiaran como grupo de estudios, L-GCT, tralokinumab más corticoides tópicos (T-GCT) y dupilumab más corticoides tópicos (D-GCT). Se aplicaron los siguientes filtros: clinical queries (preguntas clínicas), narrow (estrecho), Clinical Trial Phase III (ensayos clínicos fase III) para la base de datos Pubmed. Los términos de búsqueda empleados fueron: (dupilumab OR lebrikizumab OR tralokinumab) AND atopic dermatitis AND topical corticosteroids[TI]. Los estudios incluidos fueron aquellos que incluían criterios de inclusión y exclusión similares, periodos de seguimientos semejantes y utilizaban como grupo control P±GCt.

La variable principal para la comparación fue la mejora del 90% en el “Índice de superficie y gravedad del eczema” (EASI90) a la semana 16. EASI es un sistema de puntuación usado para medir la extensión (área) y severidad de la dermatitis atópica, dividiéndose el cuerpo en cuatro regiones y asignándoles un puntaje para el área comprometida y para la severidad de la dermatitis atópica a fin de determinar un puntaje EASI final. Se empleó el método Bucher y la calculadora propuesta por la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud para la realización de la CIA entre los distintos anti-IL-13.^{7,8} Se empleó la Guía ATE para valorar si los distintos anti-IL-13±GCt pueden ser considerados como ATE.⁶ Dicha guía recoge una serie de ítems necesarios para la realización de dicha comparación, entre los que destaca: emplear los estudios con el nivel de evidencia de mayor calidad; usar como variables aquellas que tengan mayor relevancia clínica y seleccionar cuidadosamente un margen de esta, definida como la máxima diferencia considerada clínicamente irrelevante entre las distintas alternativas evaluadas (valor Δ). Se tomó como valor Δ la mitad de la reducción absoluta de riesgo (RAR) obtenida en el estudio pivotal de D-GCT frente a P±GCt.^{9,6}

A continuación, se realizó una evaluación gráfica de los resultados para determinar si la RAR junto con el intervalo de confianza del 95% (IC95%) extraído tras la realización de la CIA estaban dentro del margen Δ .

Tabla 1. Características de cada ensayo clínico incluidos en la comparación indirecta ajustada

	ECZTRA 3	Adhere	Liberty ad Chronos
GRUPO EXPERIMENTAL (N)	T-GCT (253)	L-GCT (145)	D-GCT (106)
Pauta posológica	Cada 2 semanas	Cada 2 semanas	Cada 2 semanas
GRUPO CONTROL (N)	P±GCT (127)	P±GCT (66)	P±GCT (315)
Media Edad (años)	37	37,5	40,5
Mujer	50,6	48,3	42
Media de duración de la dermatitis atópica (años)	27	21	28
Mediana BSA (%)	41	40,4	58,8
IGA severo (%)	45,8	32,4	50%
Puntuación media EASI	24,7	27,7	30,9
EASI 90 (RAR (IC95%))	11,4% (2,1–20,7)	18,9% (6,1–31,7)	29% (19–38,9)

Figura 1. Resultados de la comparación indirecta ajustada entre los anti-IL-13±GCT

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica se realizó en Medline-pubmed a fecha del 21/06/2024. Se incluyeron tres EC, uno por cada anti-IL-13±GCT: ECZTRA 3 (T-GCT), Adhere (L-GCT) y Liberty ad Chronos (D-GCT). Las características de cada EC, junto con los resultados de EASI90 de cada anti-IL-13±GCT con su comparador, se muestran en la tabla 1. Todos los estudios presentaron un diseño metodológico y características poblaciones similares.^{10,9,5}

El estudio Liberty ad Chronos tuvo una mayor representación de pacientes con un valor en la "escala de valoración global del investigador" (IGA) de 4, mayor proporción de pacientes con superficie basal afectada (BSA) y con la escala EASI más elevada que los ensayos ECZTRA 3 y Adhere.

El valor Δ empleado para la determinación de la relevancia clínica, fue de RAR 15% (y su inverso -15%). La figura 1 muestra una representación gráfica del resultado en RAR de la CIA para la variable EASI90 realizada entre L-GCT frente T-GCT, y de L-GCT frente a D-GCT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los anti-IL-13±GCT y el valor del RAR no excedió el valor Δ establecido, encontrándose en ambas comparaciones una probable equivalencia clínica, según la guía ATE.

Aplicando los criterios establecidos por la Guía ATE, en ambas CIA nos encontramos antes una "probable equivalencia clínica" y junto a la premisa de que el fracaso de la variable empleada no comporta un perjuicio grave/irreversible al paciente y que la mayor parte del IC está en el rango de equivalencia, los tres anti-IL-13±GCT podrían ser considerados como ATE en pacientes con dermatitis atópica.

CONCLUSIONES

Surge un nuevo paradigma tras la nueva aparición de lebrikizumab dentro del arsenal terapéutico en pacientes con dermatitis atópica, a la hora de valorar la opción terapéutica más idónea.

A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio, no se ha establecido diferencias estadísticamente significativas entre L-GCT y las distintas alternativas, sin embargo, el intervalo de confianza sobrepasa el margen de equivalencia en ambos casos. Debemos de tener en cuenta esta última consideración a la hora de posicionar los medicamentos, sin embargo, la variable EASI90, variable empleada para la comparación entre los distintos anti-IL-13±GCT, no supondría un daño grave y/o irreversible para el paciente, lo que nos permite ser más laxos a la hora de

considerar o no los tres anti-IL-13±GCT como ATE.

Nuestro trabajo es el primer estudio que incluye una comparación entre ambos anti-IL-13 junto a la posibilidad de emplear GCT en pacientes adultos. El estudio de Sedeh et al y Siegels et al, muestran por separado una revisión sistemática y metanálisis de varias alternativas para la dermatitis atópica, sin tener en cuenta lebrikizumab entre sus opciones. Existen un estudio de Siegels et al, donde^{11,12}

Finalmente, comentar que el resultado final de nuestro estudio se debe tomar con cautela debido a las posibles limitaciones de nuestra comparación indirecta, siendo interesante realizar una comparación directa entre estos anti-IL-13±GCT para confirmar la equivalencia terapéutica a dosis equipotentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911. PMID: 33761208.
2. Amy S Paller, MDSneha Butala, MDWilliam Howe, MD. Treatment of atopic dermatitis (eczema). Internet. 2024 [citado 06 junio 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=Moderate-to-Severe%20Atopic%20Dermatitis&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
3. Wollenberg A , Barbarot S , Bieber T , et al. Directrices europeas basadas en consenso para el tratamiento del eczema atópico (dermatitis atópica) en adultos y niños: parte I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018 ; 32: 657 - 682 .
4. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, Simpson EL, Chu CY, Liu Z, Gontijo Lima R, Pillai SG, Seneschal J; ADvocate1 and ADvocate2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2023 Mar 23;388(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2206714. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36920778.
5. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, Ferrucci S, Lima RG, Witte MM, Xu W, ElMaraghy H, Natalie CR, Pierce E, Blauvelt A; ADhere Investigators. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). JAMA Dermatol. 2023 Feb 1;159(2):182-191. doi: 10.1001/

jamadermatol.2022.5534. Erratum in: JAMA Dermatol. 2023 Sep 1;159(9):1014. PMID: 36630140; PMCID: PMC9857439.

6. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes [Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives]. Med Clin (Barc). 2014;143(2):85–90. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.033>

7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683–91. doi:10.1016/s0895-4356(97)00049-817.

8. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan MCD. Indirect evidence: Indirect treatment comparisons in meta-analysis [monografía en Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [consultado 14 Nov 2022]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf.

9. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. 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 Jun 10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1. Epub 2017 May 4. PMID: 28478972.

10. Shakespeare TP, Gebiski VJ, Veness MJ, Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. Lancet. 2001;357(9265):1349–53. doi:10.1016/S0140-6736(00)04522-0.

11. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, Hijnen D, Jensen TN, Bang B, Olsen CK, Kurbasic A, Weidinger S; 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 Mar;184(3):450-463. doi: 10.1111/bjd.19573. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33000503; PMCID: PMC7986183.

12. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, Halken S, Mortz CG, Flohr C, Schmid-Grendelmeier P, Van der Poel LA, Muraro A, Weidinger S, Werfel T, Schmitt J; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Atopic Dermatitis Guideline group. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2021 Apr;76(4):1053-1076. doi: 10.1111/all.14631. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33074565.

13. Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022 Aug 24;102:adv00764. doi: 10.2340/actadv.102.2075. PMID: 35818735; PMCID: PMC9574696.