



## **LEO Pharma presenta nuevos datos sobre Adtralza® (tralokinumab) en adolescentes en la Reunión Anual de la AAD 2023**

- El análisis del ensayo ECZTRA 6 muestra efectos positivos de Adtralza® (tralokinumab) en la reducción de la colonización cutánea por *Staphylococcus aureus* que provoca irritación e infecciones de la piel, y en la mejora de la expresión génica hacia un perfil de piel no lesional en adolescentes con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave<sup>1,2</sup>
- El análisis intermedio de pacientes adolescentes en el ensayo ECZTEND demuestra que, el uso a largo plazo de tralokinumab durante un máximo de 3 años, tiene un perfil de seguridad similar al de la población adulta y aproximadamente 8 de cada 10 pacientes tuvieron al menos una mejora del 75% en la extensión y gravedad de su DA (EASI-75) a los 2 años<sup>3</sup>
- LEO Pharma también presenta los resultados positivos de DELTA 1 de fase 3 de última hora de delgocitinib en adultos con eccema crónico de manos (CHE) de moderado a grave
- Los resultados demostraron que delgocitinib proporcionó mejorías estadísticamente significativas en los criterios de valoración primarios y secundarios clave, que incluyeron resultados de eficacia evaluados por el médico e informados por el paciente en comparación con el vehículo de crema<sup>4</sup>

**20 de marzo de 2023.** LEO Pharma ha presentado distintos avances en sus ensayos en la Reunión Anual 2023 de la Academia Americana de Dermatología (AAD). La compañía ha presentado nuevos datos clínicos de los ensayos ECZTRA 6 y ECZTEND de tralokinumab (Adtralza®), en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave.

Nuevos datos del ensayo ECZTRA 6 muestran que tralokinumab reduce significativamente la abundancia de la bacteria *Staphylococcus aureus* en la piel en adolescentes con dermatitis atópica tras 16 semanas. La bacteria se encuentra en las lesiones cutáneas de pacientes con dermatitis atópica y contribuye a las infecciones de la piel. Se ha demostrado una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la colonización por *S.aureus* en estudios clínicos.<sup>4</sup> En la semana 16, el 49% de los pacientes que recibieron tralokinumab 150 mg (n = 81) y el 43% de los pacientes que recibieron tralokinumab 300 mg (n = 82) pasaron de dar positivo en la piel lesionada con la bacteria a negativo, en comparación con el 14% que recibió placebo (n = 80). Se observaron reducciones similares en pacientes tratados con tralokinumab con piel no lesional positiva en *S. aureus*.<sup>1</sup>



*"Los pacientes con dermatitis atópica a menudo son colonizados con altos niveles de S. aureus", detalla la profesora Lisa Beck, del Departamento de Dermatología del Centro Médico de la Universidad de Rochester, e investigadora principal de este análisis. "Estos datos demuestran el impacto de la neutralización de IL-13 de tralokinumab en la reducción efectiva de la abundancia de S. aureus en adolescentes, un factor importante en el empeoramiento de lesiones e infecciones cutáneas".*

Datos adicionales en adolescentes de ECZTRA 6 demostraron que, tras 16 semanas de tratamiento con tralokinumab, mostraron una mejoría en la expresión génica de la piel de un perfil de piel lesional a uno no lesional. La mejoría se produjo en el 29% (n = 29) y el 41% (n = 27) de los genes expresados diferencialmente en la piel lesionada en pacientes tratados con tralokinumab (para los grupos de 150 mg y 300 mg, respectivamente), en comparación con una mejora del 4% en el grupo placebo (n = 27). En la semana 8, tralokinumab 150 mg y 300 mg produjeron una mejora del 35% (n=29) y del 33% (n=27) respectivamente en la expresión génica, en comparación con una mejora del 10% (n=27) con placebo.<sup>2</sup>

Todos los participantes que completaron el ensayo ECZTRA 6 fueron elegibles para participar en el ensayo de extensión abierto ECZTEND en curso. Un análisis provisional de este ensayo, también presentado en AAD, evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de tralokinumab entre los adolescentes de ECZTRA 6 que participaron en ECZTEND.

Los resultados del análisis muestran que el perfil de seguridad a largo plazo de tralokinumab durante un máximo de 3 años en la población adolescente (n = 127) fue consistente con el de la población adulta con ECZTEND, sin que se identificaran nuevos problemas de seguridad. El patrón de eventos adversos (EA) notificados con frecuencia en ECZTEND fue similar al observado con tralokinumab en el ensayo principal, aunque a tasas más bajas. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en la población adolescente de ECZTEND fueron infección viral del tracto respiratorio superior (11,9 eventos por 100 pacientes años de exposición (PYE)), dermatitis atópica (7,4 eventos por 100 PYE) e infecciones del tracto respiratorio superior (4,5 eventos por 100 PYE)<sup>3</sup>. Cabe destacar que la tasa de frecuencia de conjuntivitis observada en pacientes tratados con tralokinumab fue más baja en comparación con aquellos en el grupo placebo. De los EA de especial interés, no se informaron eventos de queratitis o queratoconjuntivitis, infecciones cutáneas por eccema herpético que requirieron tratamiento sistémico ni neoplasias malignas.

Además, los pacientes tuvieron mejoras significativas, con aproximadamente el 80% de los pacientes que tuvieron al menos una mejora del 75% en la extensión y gravedad de la dermatitis atópica (EASI-75) a los 2 años de tratamiento con tralokinumab (84,4% AO (n = 109), 78,7% mNRI (n = 127), 78,7% LOCF (n = 127)).<sup>3</sup>

*"Estos nuevos conocimientos del estudio ECZTRA 6 desarrollan aún más nuestra comprensión de cómo funciona tralokinumab en pacientes adolescentes y su efecto sobre la propagación de la colonización por S. aureus, un problema común y significativo que puede exacerbar las infecciones de la piel", explica Jörg Möller, vicepresidente ejecutivo de Investigación y Desarrollo Global de LEO Pharma. "Además, el último análisis de datos de adolescentes en el estudio ECZTEND muestra el perfil de seguridad y eficacia a largo plazo de tralokinumab. Nuestro*



*objetivo es utilizar estos hallazgos para informar mejor las estrategias de manejo de enfermedades para los proveedores de atención médica y sus pacientes".*

### **Resultados positivos del ensayo DELTA 1 de fase 3 de delgocitinib**

La Reunión Anual 2023 de la Academia Americana de Dermatología (AAD) también ha servido para presentar los resultados positivos de fase 3 de última hora de delgocitinib en adultos con eccema crónico de manos (CHE) de moderado a grave. En concreto, la compañía presentó los resultados positivos del ensayo DELTA 1, un ensayo clínico fundamental de fase 3 con crema de delgocitinib, un inhibidor tópico JAK en investigación para el tratamiento potencial de adultos con eccema crónico de manos (CHE) moderado a grave.<sup>2</sup>

Los resultados demostraron que delgocitinib proporcionó mejorías estadísticamente significativas en los criterios de valoración primarios y secundarios clave, que incluyeron resultados de eficacia evaluados por el médico e informados por el paciente en comparación con el vehículo de crema<sup>4</sup>

El ensayo DELTA 1 asignó al azar a 487 adultos con CHE moderado a grave a dos veces al día con delgocitinib crema 20 mg/g (n=325) o vehículo crema (n=162) durante 16 semanas, seguido de un ensayo de extensión de 36 semanas. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes con CHE de moderado a grave que alcanzaron una puntuación CHE de la Evaluación Global del Investigador (IGA)-CHE de 0 (aclaramiento total) o 1 (casi aclaramiento total: eritema apenas perceptible solamente) con una mejora de  $\geq 2$  puntos desde el inicio en la semana 16. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con delgocitinib, en comparación con el vehículo crema, logró esta mejoría IGA-CHE (19,7% vs. 9,9%;  $p = 0,006$ ). Se observaron diferencias similares en la semana 4 (15,4% vs. 4,9%;  $p < 0,001$ ) y en la semana 8 (22,8% vs. 10,5%;  $p = 0,001$ ).<sup>1</sup>

El ensayo también alcanzó sus criterios de valoración secundarios clave en la semana 16. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con delgocitinib logró una mejora del  $\geq 75\%$  en el índice de gravedad del eccema de la mano (HECSI-75) en comparación con el vehículo crema (49,2% frente a 23,5%;  $p < 0,001$ ). Se observó una tendencia similar en aquellos que lograron una mejora del  $\geq 90\%$  (HECSI-90) (29,5% vs. 12,3%;  $p < 0,001$ ).<sup>1</sup>

### **Acerca de Adtralza® (tralokinumab)**

Adtralza® (tralokinumab) es un anticuerpo monoclonal humano de alta afinidad desarrollado para unirse e inhibir la citoquina interleucina (IL)-13, que desempeña un papel en los procesos inmunes e inflamatorios subyacentes a los signos y síntomas de la dermatitis atópica.<sup>8,9</sup> Tralokinumab se une específicamente a la citoquina IL-13, inhibiendo así la interacción con las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor de IL-13 (IL-13R $\alpha 1$  e IL-13R $\alpha 2$ ).<sup>10</sup>

### **Acerca del ensayo ECZTRA 6**

ECZTRA 6 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multinacional de 52 semanas, con 289 pacientes de 12 a 17 años (195 pacientes con tralokinumab y 94 pacientes con placebo), que evalúa la eficacia y seguridad de la monoterapia tralokinumab (150 mg o 300 mg) en comparación con placebo en adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave que eran candidatos para la terapia sistémica.<sup>5</sup>



### **Acerca del ensayo ECZTEND - Long-Term Extension (LTE)**

ECZTEND (Ensayo de extensión a largo plazo en sujetos con dermatitis atópica que participaron en ensayos previos de tralokinumab) es un ensayo de extensión de fase 3 de cinco años, abierto, a largo plazo, para evaluar la seguridad y eficacia de tralokinumab en pacientes con dermatitis atópica que participaron en ensayos previos de monoterapia con tralokinumab (ECZTRA 1 y ECZTRA 2), el ensayo de terapia combinada tralokinumab más TCS (ECZTRA 3), el ensayo de interacción fármaco-fármaco (DDI) (ECZTRA 4), el ensayo de vacunas (ECZTRA 5), el ensayo de adolescentes (ECZTRA 6), el ensayo oral de ciclosporina A (ECZTRA 7), el ensayo de terapia combinada tralokinumab más TCS en sujetos japoneses (ECZTRA 8) y el ensayo de función de barrera cutánea de monoterapia tralokinumab (TraSki). A los pacientes se les permitió entrar en ECZTEND después de completar el ensayo principal, independientemente de su respuesta al tratamiento o de si fueron tratados con tralokinumab o placebo.<sup>3,6,7</sup>

### **Acerca de la dermatitis atópica**

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que se caracteriza por picazón intensa y lesiones ecematosas.<sup>4</sup> La dermatitis atópica es el resultado de la disfunción de la barrera cutánea y la disregulación inmune, lo que lleva a la inflamación crónica.<sup>8</sup> Las citoquinas tipo 2, incluida la IL-13, desempeñan un papel importante en los aspectos clave de la fisiopatología de la dermatitis atópica.<sup>8,9</sup>

### **Acerca de los ensayos DELTA 1, 2 y 3**

El objetivo principal de los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados por vehículo y multicéntricos de fase 3 (DELTA 1 y DELTA 2) es evaluar la eficacia de las aplicaciones dos veces al día de la crema de delgocitinib en comparación con la crema vehículo en el tratamiento de adultos con CHE moderado a grave.<sup>2,3</sup> El criterio principal de valoración de los ensayos es la Evaluación Global del Investigador para el éxito del tratamiento del eccema crónico de las manos (IGA-CHE TS) en la semana 16. El éxito del tratamiento se define como una puntuación IGA-CHE de 0 (aclaramiento total) o 1 (aclaramiento casi total, con poca o ninguna enfermedad) con al menos una mejoría de dos pasos desde el inicio. Las puntuaciones adicionales de IGA-CHE incluyen 2 (leve), 3 (moderada) y 4 (grave). Los criterios de valoración secundarios clave en la semana 16 incluyen la reducción de las puntuaciones de picazón y dolor de  $\geq 4$  puntos medidas por el Diario de síntomas del eccema de la mano (HESD) desde el inicio hasta la semana 16, así como al menos un 75% de mejora desde el inicio y al menos un 90% de mejora desde el inicio en el Índice de gravedad del eccema de la mano (HECSI) en la semana 16. El número de eventos adversos emergentes del tratamiento desde el inicio hasta la semana 16 define el criterio de valoración clave de seguridad de los ensayos. A los sujetos que completaron 16 semanas de tratamiento con delgocitinib crema o crema vehículo dos veces al día en los ensayos DELTA 1 o DELTA 2 se les ofreció pasar al ensayo de extensión DELTA 3. El propósito de este ensayo de extensión es evaluar los efectos a largo plazo de delgocitinib.<sup>4</sup>

### **Acerca del eccema crónico de las manos**

El eccema crónico de las manos es el eccema de manos que dura más de tres meses o con dos veces o más recaídas en un año.<sup>5,6</sup> El CHE es el trastorno de la piel más común de las manos<sup>7</sup> con una tasa de prevalencia de un año de aproximadamente el 9%.<sup>8</sup> En un número sustancial de pacientes, el CHE puede convertirse en una afección crónica.<sup>7</sup> La CHE es un trastorno fluctuante caracterizado por picazón y dolor, y los pacientes pueden experimentar signos como eritema, descamación, liquenificación, hiperqueratosis, vesículas, edema y fisuras en manos y muñecas.<sup>9</sup>

### **Acerca de delgocitinib**

Delgocitinib es un inhibidor tópico JAK de primera clase en investigación que inhibe la activación de la vía JAK-STAT, que desempeña un papel clave en el sistema inmunológico en la conducción de la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel.<sup>10,11</sup> LEO Pharma está desarrollando actualmente delgocitinib en una formulación en crema para el tratamiento del eccema crónico de manos (CHE) moderado a grave en adultos. En 2014, LEO Pharma A/S y Japan Tobacco Inc. (JT) firmaron un acuerdo de licencia en el que LEO Pharma obtuvo los derechos exclusivos para desarrollar y comercializar delgocitinib para uso tópico en indicaciones dermatológicas en todo el mundo, excluyendo Japón, donde JT conserva los derechos.



## Sobre LEO Pharma

LEO Pharma es una compañía farmacéutica global dedicada a mejorar la atención médica de las personas con enfermedades de la piel, sus familias y la sociedad. Fundada en 1908 y propiedad mayoritaria de la Fundación LEO, LEO Pharma ha dedicado décadas a la investigación y el desarrollo para avanzar en la ciencia de la dermatología y, hoy en día, la compañía ofrece una amplia gama de terapias para todas las enfermedades graves. LEO Pharma tiene su sede en Dinamarca con un equipo global más de 5.200 personas, que atienden a pacientes en todo el mundo. En 2022, la compañía facturó 1.429 millones de euros.

LEO Pharma llegó a España en 1995. Con un espíritu pionero y un sólido I+D, LEO Pharma cuenta con una amplia gama de terapias, basada en la investigación independiente y la innovación tecnológica para desarrollar, fabricar y comercializar productos farmacéuticos dirigidos a las personas que sufren enfermedades de la piel en todo el mundo.

Para más información visita: <http://www.leo-pharma.es/>

Visítanos en LinkedIn: [www.linkedin.com/company/leopharma-spain](http://www.linkedin.com/company/leopharma-spain)

Síguenos en Twitter: [www.twitter.com/LEOPharmaEs](http://www.twitter.com/LEOPharmaEs)

## Contacto

Daniel Leo – 667 63 16 24 – [dleo@atrevia.com](mailto:dleo@atrevia.com)

## Referencias tralokinumab

1. Beck LA, Weidinger S, Tauber M, et al. Neutralizing interleukin-13 with tralokinumab reduces abundance of *S. aureus* in adolescents with atopic dermatitis. Presented at American Academy of Dermatology (AAD) 2023 Annual Meeting, New Orleans, La., March 17-21, 2023.
2. Da Rosa JC, Simpson E, Soong W, et al. Tralokinumab modulates the transcriptomic profile of lesional and non lesional skin in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis assessed by tape stripping. Presented at American Academy of Dermatology (AAD) 2023 Annual Meeting, New Orleans, La., March 17-21, 2023.
3. Simpson E, Paller A, Wollenberg A, et al. Long term safety and efficacy of tralokinumab in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: an interim analysis of ECZTEND. Presented at American Academy of Dermatology (AAD) 2023 Annual Meeting, New Orleans, La., March 17-21, 2023.
4. Weidinger S, et al. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-1122.
5. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Tralokinumab Monotherapy for Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 6). Identifier: NCT03526861. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526861>.
6. Blauvelt A, Langley R, Simpson E, et al. Long-term safety and efficacy of tralokinumab in more than 1400 moderate-to-severe atopic dermatitis patients treated for up to 42 months: an interim analysis of ECZTEND. Presented at American Academy of Dermatology (AAD) 2022 Annual Meeting, Boston, Mass., March 25-29, 2022.
7. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Long-term Extension Trial in Subjects With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Tralokinumab Trials – ECZTEND. Identifier: NCT03587805. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587805>.
8. Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233-46.
9. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020; 75:54-62.
10. Popovic B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13Rα1 and IL-13Rα2. *J Mol Biol*. 2017; 429:208-19.

## Referencias Delgocitinib



1. Bissonnette R, Warren RB, Stingeni L, et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate-to-severe chronic hand eczema: results of the Phase 3 DELTA 1 trial. Presented at American Academy of Dermatology (AAD) 2023 Annual Meeting, New Orleans, La., March 17-21, 2023.
2. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 1). Identifier: NCT04871711. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872101>.
3. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Efficacy and Safety of Delgocitinib Cream in Adults With Moderate to Severe Chronic Hand Eczema (DELTA 2). Identifier: NCT04872101. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872101>.
4. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). Open-label Multi-site Extension Trial in Subjects Who Completed the DELTA 1 or DELTA 2 Trials (DELTA3). Identifier: NCT04949841. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04949841>.
5. Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, et al. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(6):267-284.
6. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(1):e1-e22.
7. Bissonnette R, Diepgen TL, Elsner P, et al. Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24 Suppl 3:1-20.
8. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):75-87.
9. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2022;86(5):357-378.
10. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005.
11. T Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32.