



## Dossier de dermatitis atópica

### 1. QUÉ ES LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad de la piel que se presenta de manera crónica, inflamatoria, heterogénea, y de carácter recidivante. Se caracteriza por un intenso picor, piel seca y lesiones eritematosas, descamativas y en ocasiones liquenificadas (piel engrosada)<sup>1,2</sup>. Esta patología cursa con brotes o exacerbaciones que se producen de manera impredecible.

La dermatitis atópica es el resultado de la disfunción de la barrera cutánea y la desregulación del sistema inmune, y a menudo se asocia con elevaciones de la concentración sérica de inmunoglobulina E (IgE), además de con antecedentes personales o familiares de alergias, rinitis alérgica y asma y con múltiples comorbilidades<sup>3</sup>.

### 2. CIFRAS DE DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más frecuente en el mundo<sup>4,5</sup>. Su prevalencia a lo largo de la vida es del 20%<sup>1</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes con dermatitis atópica desarrollan síntomas en su primer año de vida, y la mayoría debuta antes de los 5 años<sup>6</sup>. En adultos la prevalencia se estima entre 2,1-4,9% dependiendo de la región geográfica, con un máximo de prevalencia **en el grupo de edad entre los 25 y los 44 años**.<sup>7</sup>

En España la prevalencia de la DA en adultos se sitúa en torno al 7,2%<sup>7</sup>. Se estima que el 38,2% de los pacientes en nuestro país presenta esta enfermedad en su forma moderada y el 6,1% grave<sup>8,9</sup>. En estos momentos, en nuestro país unas 300.000 personas adultas se encuentran diagnosticadas con dermatitis atópica de moderada a grave.

En países de nuestro entorno se estima que esta enfermedad está mal controlada en > 55 % de los pacientes con DA moderada y > 85 % de los pacientes con DA grave.

### 3. SIGNOS, SÍNTOMAS E IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA

Los principales signos y síntomas de la dermatitis atópica son:

- Prurito (picor)
- Dolor de piel
- Trastornos del sueño
- Ansiedad
- Depresión
- Eritema (enrojecimiento de la piel)
- Piel seca
- Erosiones
- Signos de rascado



- Exudación (supuración y formación de costras)
- Liquenificación (engrosamiento de la piel afectada)

Los síntomas comunicados por los pacientes, en particular el **PRURITO**, son responsables de gran parte de la carga de la enfermedad de los pacientes y sus familias. **El 91% de los pacientes con DA experimenta prurito a diario,<sup>10</sup> descrito como un picor grave o inaguantable** por la mayoría (61%) de los pacientes con DA moderada-grave.<sup>11</sup>

El picor es el síntoma central y más debilitante del que se derivan otros síntomas como las alteraciones del sueño. Además, en la dermatitis atópica, el prurito tiende a aumentar su intensidad al final de la tarde y durante la noche, lo que provoca que **un 81% de los pacientes presenten grandes dificultades para dormir y sufran múltiples DESPERTARES NOCTURNOS.**<sup>12</sup> Esta falta de descanso genera a su vez un alto impacto en la calidad de vida de estos pacientes, que ven disminuida su productividad laboral y/o su rendimiento escolar.<sup>13,14</sup>

Los pacientes con dermatitis pueden experimentar también **DOLOR CUTÁNEO**. El 61% de los pacientes lo reportan<sup>15</sup> y el 78% lo sufre a la vez que el prurito.<sup>16</sup> El dolor cutáneo se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y en algunos casos los pacientes lo describen como una “sensación de quemazón en la piel”. Este dolor puede deberse tanto al intenso rascado como a las propias lesiones.<sup>17</sup>

Según una encuesta internacional realizada en 2019 a más de 2.000 pacientes con dermatitis atópica en 10 países, la resolución del prurito, no sentir quemazón en la piel y una mejora rápida de la piel son los objetivos que más valoran los pacientes de un tratamiento.<sup>18,19</sup>

| Expectativas de tratamiento                  | n (%)<br>Respuestas sólo de España |
|--|------------------------------------|
| No tener picor                               | 212 (85,8%)                        |
| No sentir quemazón                           | 189 (78,8%)                        |
| Mejorar la piel rápidamente                  | 185 (77,7%)                        |
| Tener confianza en el tratamiento            | 183 (77,9%)                        |
| Recuperar el control de la enfermedad        | 182 (76,3%)                        |
| Llevar una vida normal                       | 171 (73,7%)                        |
| Encontrar un diagnóstico y tratamiento claro | 170 (73,3%)                        |

Se les pidió a los participantes que seleccionaran las expectativas de tratamiento más importantes (todas las que procediera) de una lista de 25 opciones. Esta tabla muestra las ocho expectativas de tratamiento seleccionadas con más frecuencia

La dermatitis atópica también se asocia con un **riesgo aumentado de sufrir trastornos psicológicos y psiquiátricos** como la ansiedad, depresión, ideación suicida o comportamientos autolesivos.<sup>13,20-23</sup>



Estos efectos se observaron incluso en pacientes con estadío leve y, con mayor frecuencia, en aquellos con dermatitis atópica moderada a grave.<sup>24</sup>

En la misma encuesta internacional, se constató un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con DA moderada a grave.<sup>19</sup> Así, el 44% declaró que la dermatitis atópica genera un impacto en su salud mental. Un 37% afirma tener dificultades para dormir y el 26% asocia su enfermedad con la depresión. En el día a día, un 36% de pacientes manifiesta tener dificultades a la hora de realizar tareas cotidianas, el 28% dice que la enfermedad tiene efectos negativos en su desempeño laboral y el 26% ha tenido problemas de intimidad con su pareja a causa de la dermatitis atópica.<sup>25</sup>

#### **4. ESCALAS E ÍNDICES DE DIAGNÓSTICO**

En el diagnóstico de la dermatitis atópica es importante evaluar tanto la gravedad de la enfermedad como el impacto que causa en la vida del paciente. Para ello se deben realizar dos tipos de evaluaciones:

- evaluaciones objetivas en la que los profesionales sanitarios observan los signos de la enfermedad: miden aspectos como la intensidad de las lesiones de la piel y el área de la superficie afectada. Algunos de los índices utilizados para ello permiten medir la evolución de la enfermedad.
- evaluaciones realizadas por los pacientes sobre diferentes aspectos de la enfermedad según la percepción del propio paciente, el impacto que sienten que la dermatitis tiene en sus actividades diarias y productividad laboral, impacto psicosocial y calidad de vida: incluyen aspectos como el picor, el dolor cutáneo, falta de sueño o alteraciones del sueño.<sup>26</sup>

Con la colaboración de diferentes profesionales y organizaciones de pacientes, entre ellas la Asociación de Afectados por Dermatitis Atópica (AADA), Lilly ha desarrollado GOALS, cuyo principal objetivo es ayudar a las personas con dermatitis atópica a identificar en qué medida su dermatitis atópica puede interferir en su vida.

Mediante la web [www.tudermatitisatopica.es](http://www.tudermatitisatopica.es) los pacientes pueden marcarse objetivos para facilitar la conversación con su profesional médico o de enfermería sobre la dermatitis atópica.



## 5. BARICITINIB: APROBACIÓN Y ENSAYOS CLÍNICOS

### 5.1. Aprobación

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó baricitinib (Olumiant®) para pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave candidatos a terapia sistémica en 2020.

La decisión de EMA llega tras la consideración de los principales datos de ensayos clínicos en fase 3 (programa BREEZE) que analizaron la seguridad y eficacia de baricitinib en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave en los que estos tratamientos tópicos eran insuficientes o no eran bien tolerados.

### 5.2. Ensayos clínicos

Baricitinib cuenta con un extenso programa de ensayos clínicos en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, en el que han participado alrededor de 2.500 pacientes.<sup>27-32</sup>

| Ensayo     | N    | Localización |           | Tipo de tratamiento |                       | Brazos de tratamiento |                 |                 |                 | Duración (semanas) |           | Fecha de finalización |                                   | Información adicional  |
|------------|------|--------------|-----------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------|-----------------------|-----------------------------------|--|
|            |      | Global       | US/Canadá | Monoterapia         | Uso de Corticosteroid | Placebo               | Baricitinib 1mg | Baricitinib 2mg | Baricitinib 4mg | Primaria           | Extensión | Corte de datos        | Análisis interino                 |  |
| BREEZE-AD1 | 642  | X            |           | X                   |                       | X                     | X               | X               | X               | 16                 |           | Ene. 2019             |                                   |  |
| BREEZE-AD2 | 615  | X            |           | X                   |                       | X                     | X               | X               | X               | 16                 |           | Ene. 2019             |                                   |  |
| BREEZE-AD5 | 440  |              | X         | X                   |                       | X                     | X               | X               | X               | 16                 |           | Sept. 2021*           | Finalización principal Dic. 2019  |  |
| BREEZE-AD3 | 1373 | X            |           | X                   |                       | X                     | X               | X               | X               |                    | 104       | Sept. 2023*           | Finalización principal Sept. 2021 | Extensión BREEZE-AD7, -AD1, -AD2. Aleatorizado. Reducción de dosis |
| BREEZE-AD4 | 463  | X            |           |                     | X**                   | X                     | X               | X               | X               | 16                 | 52***     | Jun. 2023*            | Finalización principal Nov. 2019  | Incluye extensión. Aleatorizado. Reducción de dosis                |
| BREEZE-AD6 | 300  |              | X         |                     | X                     |                       |                 | X               |                 |                    | 204       | Dic. 2021*            | Finalización principal Nov. 2021  | Extensión BREEZE-AD5 Abierto                                       |
| BREEZE-AD7 | 329  | X            |           |                     | X                     | X                     |                 | X               | X               | 16                 | 104       | Dic. 2019             | Finalización principal Jul. 2019  |  |

\* Fecha estimada de finalización  
 \*\* Los participantes del estudio habían fallado, eran intolerantes o tenían contraindicaciones para el tratamiento con ciclosporina  
 \*\*\* El estudio incluye un subestudio de extensión de 52 semanas

En el plan clínico en fase 3, baricitinib logró mejorías significativas de los signos inflamatorios de la piel (medido con las escalas EASI e vIGA) frente a placebo. Además, baricitinib en monoterapia y en combinación con corticosteroides,<sup>28-31</sup> ha demostrado ser eficaz en la mejoría de los síntomas y otros resultados comunicados por los pacientes especialmente relevantes en esta patología (conocidos como Patient Reported Outcomes o PROs). En este sentido, baricitinib dio lugar a mejorías estadísticamente significativas frente a placebo más corticosteroide en la reducción de la puntuación de la Escala de Valoración Numérica (EVN) de prurito y de dolor de piel; la proporción de pacientes que



consiguieron una disminución de al menos 4 puntos en esta Escala del prurito y de dolor de piel, así como en la capacidad de los pacientes para dormirse por la noche y en el número de despertares nocturnos debidos al prurito, desde las primeras semanas de los estudios<sup>28-34</sup>. Algunas variables de eficacia, como la mejora del picor, se observó incluso desde los primeros días<sup>31,33,34</sup>. Esta tendencia se mantuvo a lo largo del estudio de extensión BREEZE-AD3.<sup>32</sup>

En el ensayo clínico en fase 3 **BREEZE-AD7 se estudió la eficacia y seguridad de baricitinib en combinación con corticosteroides.**<sup>30</sup> Es, por tanto, el estudio que más se asemejaría a la utilización del fármaco en práctica clínica real, ya que esta medicación tópica es muy habitual en el tratamiento de la dermatitis atópica.<sup>30</sup>

**Prurito:** El 44% de los pacientes del grupo de baricitinib 4mg en combinación con corticosteroides consiguieron mejorar al menos 4 puntos en la escala de valoración numérica del prurito a la semana 16.<sup>30</sup> Además, la mejoría en el prurito fue rápida, observándose diferencias estadísticamente significativas en los grupos de tratamiento de baricitinib en combinación con corticosteroides frente a placebo desde el día siguiente a la administración del fármaco (día 2).<sup>33</sup>

**Alteraciones del sueño:** En la semana 16, baricitinib 4mg y 2mg en combinación con corticosteroides consiguió reducir en 1,4 y 1,3 veces, respectivamente, los despertares nocturnos debidos al prurito.<sup>30</sup> Con baricitinib 4mg se observaron mejoras estadísticamente significativas desde el día siguiente de la administración del fármaco (día 2).<sup>33</sup>

**Disminución del dolor cutáneo:** los pacientes en tratamiento con baricitinib en combinación con corticosteroides mostraron una rápida disminución en el dolor de piel desde el día siguiente a la administración del fármaco (día 2). Las mejorías en el dolor cutáneo se mantuvieron durante todo el estudio, con reducciones de 3,7 y 3,2 puntos con baricitinib 4mg y 2mg, respectivamente, en la escala de valoración numérica del dolor de piel en la semana 16.<sup>34</sup>

**Mejoría en la calidad de vida:** Más de la mitad (57%) de los pacientes en el grupo de baricitinib 4mg + corticosteroides consiguieron un DLQI  $\leq 5$  en semana 16.<sup>35</sup>

**Eficacia en los signos de la piel:** el 30,6% de los pacientes en el grupo de tratamiento de baricitinib 4mg en combinación con corticosteroides alcanzó un aclaramiento total o casi total de la piel en la semana 16, medido mediante vIGA 0,1.<sup>30</sup>

Además, el 48% de los pacientes asignados a la rama de baricitinib 4mg en combinación con corticosteroides logró una respuesta EASI75 en la semana 16.<sup>30</sup>

También se analizó el porcentaje medio de cambio en el EASI desde el basal hasta semana 16, con mejorías estadísticamente significativas frente a placebo del 67% y 58% con baricitinib 4mg y 2mg, respectivamente.<sup>30</sup>



**Este perfil de eficacia se mantuvo a largo plazo, como se demostró en el estudio de extensión BREEZE-AD3.<sup>32</sup>**

**5.3. Información de seguridad:**

Olumiant® en la indicación de artritis reumatoide (primera indicación aprobada) está respaldado por un perfil de seguridad que incluye, a día de hoy, más de 3.770 pacientes, con un total de 14.744 pacientes/año y una exposición máxima de 9,3 años.<sup>36</sup>

El perfil de seguridad de Olumiant® ha sido evaluado también en pacientes con dermatitis atópica, con 2.531 pacientes y 2.247 pacientes-año de exposición, donde se ha confirmado el perfil de seguridad previamente establecido. Las infecciones fueron los acontecimientos adversos más frecuentes y la mayoría fueron de carácter leve o moderado.<sup>37</sup>



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Prurito:** picor

**Escala de Valoración Numérica (EVN):** Se utiliza para medir tanto el picor como el dolor cutáneo. En esta escala, el paciente valora la intensidad del picor o del dolor cutáneo seleccionando el grado más intenso durante las 24 horas anteriores. Se valora en una escala de 0-10 siendo 0 ausencia de picor o de dolor y 10 el peor picor o dolor imaginable. Una variación de al menos 4 puntos respecto al periodo inicial se considera de trascendencia clínica.

**Índice de gravedad y área de extensión del eccema (EASI):** es una herramienta útil para los médicos e investigadores para homogeneizar la evaluación inicial de la dermatitis atópica y documentar los cambios con el tiempo. Mediante el índice EASI se evalúan los principales signos de dermatitis atópica en la cabeza y el cuello, el tronco y las extremidades superiores e inferiores. Las puntuaciones de la gravedad clasifican la enfermedad en leve (0-7), moderada (7,1-21), grave (21,1-50) o muy grave (51,1-72). Un EASI 75 denota una mejoría del 75% respecto al período inicial.

**vIGA:** Es una medida estática en un único punto temporal, que se basa en la apariencia de las lesiones y, en menor medida, en su extensión. Se trata de una escala de 5 puntos.

**Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI):** Evalúa la calidad de vida relacionada con la salud. Los pacientes responden 10 preguntas mediante las que se valora en qué medida el estado de la piel ha influido en diferentes aspectos del día a día durante los 7 días anteriores. Los aspectos que incluye son los síntomas, las actividades diarias, el ocio, impacto en el trabajo o colegio, las relaciones personales y los tratamientos.



## Referencias

1. Weidinger S, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 21;4(1):1.
2. Silverberg J, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:604-612.
3. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338-51.
4. Kim J, et al. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40(2):84-92.
5. Peng W, et al. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):566-574.
6. Francis S. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy* 2014;354250.
7. Barbarot S, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73(6):1284-1293.
8. Sicras-Mainar A, et al. Economic impact of atopic dermatitis in adults: a population-based study (IDEA study). *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(1):35-46.
9. Sicras-Mainar A et al. Acorticosteroidesas *Dermosifiliogr*. 2018;109(1):35-46
10. Dawn A, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol* 2009;160(3):642-644.
11. Simpson EL, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:491-8.
12. Chrostowska-Plak D, et al. Clinical aspects of itch in adults atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 2009;89:379-83.
13. Huete T, *et al*. Carga de la enfermedad de la dermatitis atópica de moderada a grave: resultados de un estudio de vida real en España. *AEDV* 1-3 diciembre 2021. PO-12.
14. Zuberbier T, *et al*. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Aller Clin Immunol* 2006;118:226- 32
15. Silverberg JI, *et al*. Pain is a common and burdensome symptom of atopic dermatitis in United States adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8):2699-706.
16. Maarouf M, *et al*. Pain and itch are dual burdens in atopic dermatitis. *Dermatitis* 2018;29:278-81.
17. Vakharia PP, *et al*. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:548-552e543.
18. Augustin M, *et al*. Characterizing treatment-related patient needs in atopic eczema: insights for personalized goal orientation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(1):142-152.
19. Serra-Baldrich E, *et al*. Características de la enfermedad y satisfacción con el tratamiento en vida real en pacientes con dermatitis atópica en España: resultados de la encuesta de satisfacción del paciente con dermatitis atópica y necesidades no cubiertas. *AEDV* 1-3 diciembre 2021. P07.
20. Yu SH, *et al*. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. *J Invest Dermatol* 2015;135:3183-6.





21. Thyssen JP, *et al.* Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy* 2018;73:214-20.
22. Halvorsen JA, *et al.* Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2014;134:1847-54.
23. Singhal A, *et al.* Risk of self-harm and suicide in people with specific psychiatric and physical disorders: comparisons between disorders using English national record linkage. *J R Soc Med* 2014;107:194-204.
24. Silverberg J, *et al.* Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2019;123(2):144- 151.
25. Eli Lilly and Company. Atopic Dermatitis Patient Satisfaction and Unmet Need Survey.
26. Armario-Hita JC, *et al.* Patient-Reported Outcome Measures in Real-World Atopic Dermatitis Studies in Spain: A Systematic Review. *Actas Derm* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.025.30>.
27. BREEZE-AD6. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559270>.
28. Simpson EL, *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242- 255.
29. Simpson EL, *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jul;85(1):62 70.
30. Reich K, *et al.* Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333–1343.
31. Bieber T, *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate to-severe atopic dermatitis who failed, are intolerant to, or have contraindication to cyclosporine: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial (BREEZE-AD4). *EADV* 28 October to 1 November, 2020;P0183.
32. Silverberg J, *et al.* Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responder or partial responders: an extension study of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157(6):691-699).
33. Buhl T, *et al.* Itch and sleep improvements with baricitinib in patients with atopic dermatitis: a post hoc analysis of phase 3 studies. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(3):971-982.
34. Thyssen JP, *et al.* Baricitinib rapidly improves skin pain resulting in improved quality of life for patients with atopic dermatitis: analyses from BREEZE-AD1,2 and 7. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(5):1599-1611.
35. Wollenberg A, *et al.* Impact of baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 phase 3 randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(7):1543-52.



<sup>36</sup>. Taylor PC, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis.* 2021;0:1-9.

<sup>37</sup>. Bieber T, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(2):476-485)