

Nemolizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica

Mario Aparicio-Domínguez, Pablo Chicharro.

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa.

Resumen

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica con una alta prevalencia en la población general. La interleucina-31 (IL-31) está implicada en la etiopatogenia de la DA, formando parte de su cascada inflamatoria, con un especial protagonismo en las vías vinculadas con el desarrollo del prurito característico de la enfermedad. El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-cadena alfa del receptor de IL-31 (IL-31RA), que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DA en varios estudios de fase II y fase III en los últimos años. En concreto, ha destacado en su eficacia y rapidez para reducir el prurito de estos pacientes. Los eventos adversos (EA) son habitualmente leves y transitorios, destacando entre los EA graves la exacerbación del asma en pacientes previamente asmáticos. Por lo tanto, el nemolizumab tiene el potencial de ser un importante tratamiento de elección para la DA, dado su perfil de eficacia, rapidez y seguridad. En este trabajo, revisamos la estudios preclínicos y clínicos del nemolizumab en el tratamiento de la DA, enfatizando su mecanismo de acción, farmacocinética, seguridad, eficacia e indicaciones.

Palabras clave

Dermatitis atópica, nemolizumab, prurito, seguridad, eficacia.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory dermatosis with a high prevalence in the general population. Interleukin-31 (IL-31) is involved in the etiopathogenesis of AD, forming part of its inflammatory cascade, with a special role in the pathways linked to the development of the pruritus characteristic of the disease. Nemolizumab is an effective monoclonal anti-IL-31 receptor alpha chain (IL-31RA), which has demonstrated its efficacy in the treatment of AD in several phase II and phase III studies in recent years. Specifically, it has stood out for its effectiveness and speed in reducing itching in these patients. Adverse events (AE) are usually mild and transient, with exacerbations in previously asthmatic patients standing out among the severe AE. Therefore, nemolizumab has the potential to be an important treatment of choice for AD, given its efficacy, rapidity, and safety profile. In this paper, we review the preclinical and clinical studies of nemolizumab in the treatment of AD, emphasizing its mechanism of action, pharmacokinetics, safety, efficacy, indications, and drug interactions.

Key words

Atopic dermatitis, nemolizumab, pruritus, safety, efficacy.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica, con una alta prevalencia en la población general, en claro aumento en los últimos años (Weidinger S et al, 2016). La DA afecta aproximadamente a un 15-20% de los niños y un 3% de los adultos. Suele debutar clásicamente en la primera infancia, si bien cada vez son más frecuentes los casos de inicio en la edad adulta e incluso el debut por encima de los 60 años. Suele constituir la primera manifestación de la denominada “marcha atópica”, con la aparición progresiva de las distintas comorbilidades atópicas: la rinitis, el asma, las alergias alimentarias o la esofagitis eosinofílica (Dharmage SC et al, 2014).

La DA es causada por un complejo entramado etiopatogénico en el que participan: 1) Una disfunción de la barrera cutánea con alteraciones de perfil genético en moléculas de adhesión, como la filagrina, provocando un incremento en las pérdidas transepidérmicas, así como una mayor vulnerabilidad frente a alérgenos externos. 2) Una respuesta inflamatoria mediada por la respuesta inmune incrementada a nivel cutáneo, con un predominio en la actividad de la vía inflamatoria mediada por linfocitos T cooperadores de tipo 2 (Th2). 3) Una alteración en la microbiota cutánea, destacando el papel del *Staphylococcus aureus*, con una mayor reactividad inflamatoria frente a estos patógenos (El Hachem M et al, 2020). Se muestra clínicamente con un amplio espectro de signos y síntomas, con una presentación predominantemente en brotes. El eccema es la lesión fundamental, en forma de placas eritemato-descamativas, altamente pruriginosas, con formas crónicas engrosadas que se denominan “liquenificadas”, pudiendo afectar a múltiples territorios y con extensiones muy variables. El prurito es el síntoma más característico y, probablemente, el más incapacitante, encontrándose presente en aproximadamente el 90% de estos pacientes (Yosipovitch G et al, 2008).

Recientemente, la interleucina-31 (IL-31) ha sido identificada como una molécula clave en el prurito asociado con la DA (Sonkoly, E et al., 2006). IL-31 es una citocina, perteneciente a la familia de la interleucina-6 (IL-6), que es liberada por los linfocitos Th2 después de la activación ante la presencia de un antígeno (Dillon SR et al, 2004). La IL-31 se une a receptores específicos, que son heterodímeros formados por cadenas α del receptor de IL-31 (IL-31RA) y la oncostatina o cadena β del receptor M (OSMR- β). La IL-31 induce una señal intracelu-

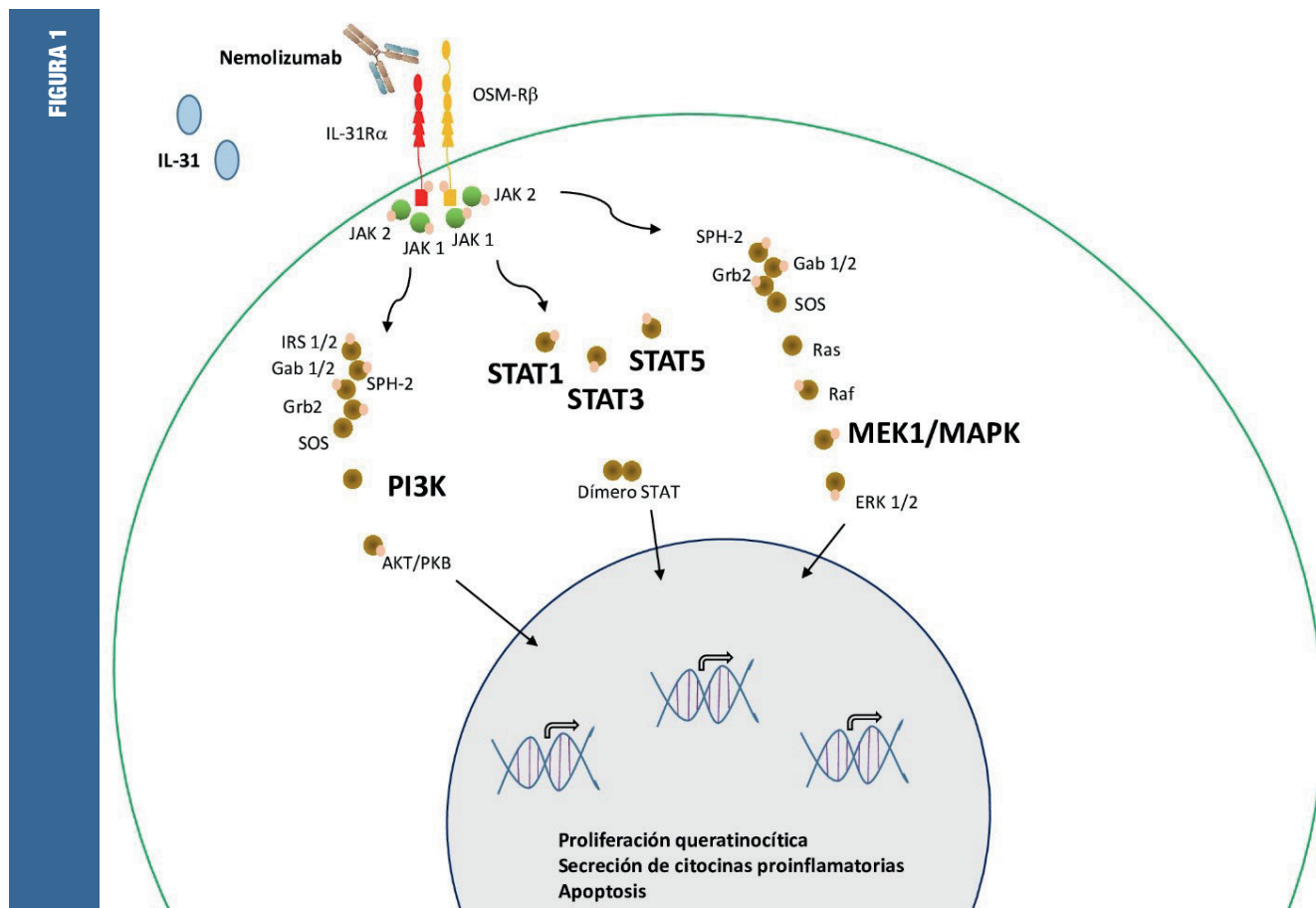
lar a través de la janus quinasa (JAK), el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la vía de las protein-cinasas activadas por mitógenos (MAPK). Varios estudios sobre estas vías han relacionado la IL-31 con la proliferación y la diferenciación de queratinocitos, su apoptosis y con la activación inflamatoria local (Hermanns, H.M et al., 2015). Los pacientes atópicos presentan un incremento en la expresión de IL-31 en linfocitos y del IL-31RA en queratinocitos y macrófagos, detectados mediante PCR, en comparación con individuos sanos y pacientes con psoriasis (Bilborough J et al, 2006).

Adicionalmente, se ha objetivado que la IL-31 reduce la expresión de moléculas de barrera de la piel como la filagrina y la claudina-1, lo que debilita la función como barrera de la piel y permite una mayor exposición a antígenos. Dado que las mutaciones de la filagrina se han asociado con la DA, dicho efecto inhibitorio de la IL-31 sobre la expresión de la filagrina puede ser un factor clave en la patogenia de la DA. La IL-31 es capaz de provocar la hiperproliferación de las células basales epidérmicas, provocando un engrosamiento de la epidermis y un incremento de la pérdida transepidérmica de agua como resultado de este remodelado (Natkemper LA et al, 2018).

No obstante, una de las funciones más destacables de la IL-31 tiene que ver con su participación en la activación del prurito. En ensayos con modelos animales a los que se administraba IL-31 intradérmica, se encontró una asociación significativa con la presencia de prurito. De igual forma, estudios mediante inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) revelaron una expresión incrementada de IL-31RA en el ganglio de la raíz dorsal que se correlacionaba con la expresión del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) a niveles incrementados. Los ratones TRPV1-deficientes experimentaban menos prurito cuando se le administraba IL-31 (Cevikbas F et al, 2014). En estudios con humanos se ha demostrado una asociación directamente proporcional entre el grado de expresión de IL-31 en los tejidos afectados y la intensidad del prurito experimentado por los pacientes con DA. Además, el acto de rascado evoca un aumento en la liberación de IL-31 por los queratinocitos, perpetuando el ciclo de prurito-rascado en la DA (Imai Y et al, 2019).

El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza la IL-31RA, presente en las células del sistema inmune, los queratinocitos

Figura 1. Vías de señalización de la IL-31. Nótese como el nemolizumab actúa bloqueando la cadena alfa del receptor de IL-31, interrumpiendo así las tres vías de transducción intracelular (PI3K, JAK/STAT, y MAPK) y disminuyendo la proliferación epidérmica, la secreción de citocinas proinflamatorias y la apoptosis. *IL-31: Interleucina 31, OSM-β: receptor β de la oncostatina M, JAK: Janus Cinasas, IRS: Sustrato del receptor de insulina, Gab: Proteína de unión asociada a Grb, SPH: Dominio homólogo a Src, Grb: proteína unida al receptor del factor de crecimiento, SOS: "Son of Sevenless", PI3K: fosfoinositol 3-cinasa, STAT: Transductor de la señal y activador de la transcripción, MEK: proteína quinasa cinasa activada por mitógeno, AKT/PKB: Proteína cinasa B/Threonina-proteína cinasa, ERK: Cinasa regulada por señal extracelular.*



y las neuronas, inhibiendo la cascada inflamatoria potenciada por IL-31 (Figura 1). Por su efecto anti-IL-31RA, el nemolizumab disminuye el prurito y otros síntomas y signos de la DA, mediante una actividad inmunomoduladora. En este artículo resumiremos el conocimiento actual del nemolizumab como fármaco utilizado en el tratamiento de la DA, incluidas la farmacocinética, la seguridad y la eficacia.

Metabolismo y farmacocinética del nemolizumab

La ruta metabólica exacta de nemolizumab no ha sido completamente caracterizada todavía. Se presume que nemolizumab es metabolizado por

procesos proteolíticos similares a la degradación de la IgG endógena (Saito T et al, 2017).

Dos ensayos clínicos han estudiado la farmacocinética del nemolizumab y su predecesor, CIM-331. El primero es un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, interindividual con escalada de dosis, en el cual se midieron las concentraciones en suero, tras la administración de nemolizumab, a lo largo del tiempo en individuos japoneses sanos (parte A), individuos caucásicos sanos (parte B) y pacientes japoneses con DA (parte C). En la parte A del estudio, se administraron dosis de 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg o placebo en pacientes japoneses sanos. En las partes B y C del ensayo clínico se utilizaron dosis ascendentes de 0,3, 1 y 3 mg/kg o placebo

en caucásicos y japoneses sanos, así como en pacientes con DA. Los resultados revelaron que las dosis de 0,003 y 0,01 mg/kg estaban por debajo del umbral para su cuantificación (0,1 µg/mL). Después de una sola administración de nemolizumab, la mediana de la concentración sérica alcanzó un máximo 4-10 días después, con una vida media de 12,6-16,5 días. Aumentos dependientes de la dosis en el área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo y en la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) se confirmaron después de una sola inyección subcutánea de nemolizumab. En general, estos resultados indicaron un perfil farmacocinético lineal para nemolizumab (Nemoto et al, 2016).

En el segundo ensayo se realizó una simulación en régimen de dosis plana. El equipo del estudio evaluó la farmacocinética, las propiedades farmacodinámicas y la optimización de dosis del nemolizumab usando un modelo monocompartimental lineal con absorción de primer orden consistente con los resultados del estudio anterior. Se incluyeron 238 pacientes con DA en el análisis farmacocinético, que recibieron dosis entre 0,1 y 3 mg/kg o placebo, como dosis única una vez cada 4 semanas o 2 mg/kg una vez cada 8 semanas. Varias dosis fueron evaluadas para determinar un régimen de dosis óptimo. A una dosis de 75 mg cada 4 semanas, el AUC simulado correspondía a la dosis rango de 0,5 a 2 mg/kg cada 4 semanas, apoyando su empleo en régimen de dosificación plana con esta dosis (Saito et al, 2017).

Seguridad

El nemolizumab tiene una buena tolerabilidad, predominando como eventos adversos (EA) la exacerbación de la propia dermatitis, las nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, y el edema periférico.

El primer ensayo clínico para estudiar los efectos de nemolizumab en la DA fue presentado en 2016. En dicho estudio, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se administró una única dosis del nemolizumab o placebo, de forma subcutánea, a 56 voluntarios sanos en distintas dosis (0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 o 3,0 mg/kg). El objetivo principal fue medir el tipo y número de EA, cuantificando asimismo los EA graves.

En ninguna de las fases del estudio se informaron muertes, EA significativos o EA de leves a mode-

rados que requirieran la interrupción del tratamiento. Los EA más comunes, en orden decreciente, fueron: elevación de la creatina-quinasa (CK), elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) y de la aspartato-transaminasa (AST), faringitis y mialgias. En general, las conclusiones de este estudio revelaron que los EA después de la administración del nemolizumab fueron leves, transitorios y no requirieron seguimiento adicional. Este estudio proporcionó datos iniciales que sugerían que el nemolizumab es tolerable, con un perfil de EA fácilmente manejable (Nemoto et al, 2016).

En un ensayo clínico publicado en 2017, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante el transcurso de 12 semanas, se administraron una inyección subcutánea de distintas dosis del nemolizumab (0,1, 0,5 o 2, mg/kg cada 4 semanas o 2 cada 8 semanas) o placebo, a 216 pacientes con DA de moderada a grave. Durante el estudio, un total de 187 personas presentaron al menos 1 EA y 7 presentaron EA graves. Los EA más frecuentes fueron la exacerbación de la propia DA, la nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, el edema periférico y la elevación de la CK. El tratamiento con el nemolizumab se interrumpió en 15 pacientes mientras que sólo se interrumpió en un paciente con placebo. El motivo más frecuente de interrupción fue el empeoramiento de la DA. En general, los resultados de este estudio revelaron que, entre el nemolizumab y el placebo, el perfil de EA fue similar excepto por la exacerbación de la DA y el edema periférico (Ruzicka T et al, 2017).

Silverberg et al. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego de fase IIb, durante 24 semanas, comparando la seguridad y la eficacia de la administración del nemolizumab cada 4 semanas con el tratamiento con corticosteroides tópicos en 225 pacientes con DA de moderada a grave. De los pacientes estudiados, un total de 185 presentaron al menos 1 EA. En general, la dosis administrada del nemolizumab en el ensayo (10, 30 y 90 mg) fue bien tolerada y se registraron pocos EA incluidos aquellos graves. Hubo un total de 13 casos de interrupción del tratamiento en el grupo que recibió nemolizumab en comparación con 1 caso de interrupción en el grupo de placebo. Los EA más comunes incluyeron infecciones cutáneas y no cutáneas. Es importante destacar como EA la exacerbación del asma preexistente. Se evidenció un mayor número de casos de asma exacerbada en pacientes que recibieron una dosis más elevada (un total de 38 casos). Todos los casos correspondieron a pacientes con asma preexistente, no se

observó ningún asma “de novo”. Todos los casos de exacerbación del asma se resolvieron con tratamiento *ad hoc* (Silverberg J et al, 2020).

En uno de los últimos estudios publicados se evaluó al nemolizumab en un ensayo clínico de fase III, doble ciego, durante 16 semanas. Un criterio de valoración secundario del estudio fue la evaluación de la seguridad. En resumen, 215 pacientes fueron aleatorizados para recibir 60 mg de nemolizumab (n = 143) o placebo (n = 72) cada 4 semanas. El 71 % de los pacientes tanto en el brazo de nemolizumab como en el de placebo experimentó un EA, la mayoría de los cuales fueron de naturaleza leve o moderada. Los EA más comunes descritos fueron el empeoramiento de la DA, las reacciones locales relacionadas con la inyección y los síntomas musculoesqueléticos, que ocurrieron en tasas del 24 %, 8 % y 5 % en el grupo del nemolizumab, en comparación con el 21%, 3% y 8% en el grupo placebo. Un total de 3 pacientes experimentaron EA graves: un caso de enfermedad de Ménière, un caso de pancreatitis aguda y uno de empeoramiento de DA. Además, 3 pacientes abandonaron tratamiento con nemolizumab debido a EA graves. De todos los EA, solamente el incremento de la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección se atribuyó directamente al tratamiento con nemolizumab (Kabashima et al, 2020).

En conclusión, el nemolizumab fue bien tolerado y tuvo un perfil de seguridad general aceptable (Tabla I). Si bien muchos pacientes experimentaron EA, éstos fueron predominantemente leves o moderados, y disminuyeron con el uso mantenido del tratamiento. Los EA más comunes fueron el empeoramiento de la DA, la nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, la elevación de la CK y el edema periférico. Hay que reseñar que el empeoramiento de la propia dermatosis es un acontecimiento habitual en este tipo de estudios y, si bien es recogido como un evento adverso, su interpretación más adecuada es la de una eficacia insuficiente a la hora de controlar brotes inflamatorios propios de la evolución natural de la enfermedad. La aparición de EA graves fue rara y muchos no estaban directamente relacionados con el nemolizumab. Un hallazgo que es importante señalar es que el nemolizumab aumentó el riesgo de exacerbación del asma en pacientes con asma preexistente de forma dosis-dependiente, en comparación con el placebo en dos estudios (Kabashima k et al, 2018; Silverberg J et al, 2020). Sin embargo, un metanálisis de la seguridad del nemolizumab en los ensayos clínicos antes men-

cionados reveló que el nemolizumab tuvo un perfil de seguridad aceptable, sin diferencias significativas entre los grupos de nemolizumab y placebo, incluyendo la exacerbación del asma (Liang J et al, 2022).

Eficacia

Numerosos estudios han examinado la eficacia de nemolizumab en pacientes con DA. Los resultados de estos ensayos clínicos se describen en esta sección.

El primer ensayo clínico estudiando el empleo del nemolizumab en DA fue publicado en el año 2016 por Nemoto et al. La tercera parte de dicho estudio examinó la eficacia del anti-IL-31 en pacientes con DA de moderada a grave. Los individuos recibieron 0,3, 1,0 o 3,0 mg/kg con un método de aumento de dosis y los resultados se midieron utilizando la puntuación de la escala analógica visual (EVA) de prurito, la necesidad de uso complementario de corticoides tópicos y la alteración del sueño (valorado mediante el tiempo total de sueño dividido por el tiempo total en la cama). Se permitió a los pacientes usar glucocorticoides tópicos y emolientes a lo largo del curso del estudio. Los resultados de eficacia revelaron que el nemolizumab redujo las puntuaciones EVA para el prurito (disminución del 33% en la escala EVA para prurito en el brazo de nemolizumab respecto al descenso del 9% en el brazo de placebo) en tan sólo 1 semana. Este es un hallazgo relevante, dado que, en estos pacientes, es fundamental no sólo la eficacia en el control de este síntoma, sino la rapidez en alcanzarlo. Una dosis única del nemolizumab redujo la necesidad de la aplicación de corticosteroides tópicos de rescate hasta en un 70 %. Además, el control de la alteración del sueño (tiempo de sueño partido tiempo total en la cama) mejoró notablemente con el uso del nemolizumab, pasando del 60% al inicio al 80 % tras 4 semanas de tratamiento con el nemolizumab (Nemoto et al, 2016).

A raíz de este primer estudio se han publicado a lo largo de estos últimos 5 años los resultados de varios ensayos clínicos en fases II y III, arrojando datos prometedores sobre la eficacia del fármaco en la DA (Ruzicka T et al, 2017, Mihara R et al, 2019, Silverberg et al, 2020, Kabashima K et al, 2018). En ellos, los parámetros de eficacia más empleados son: el índice de área y gravedad del eccema (EASI), la EVA de prurito y el área de superficie corporal (BSA).

Ruzicka et al. estudiaron los efectos del nemolizumab en un ensayo clínico de fase II en pacientes con DA de moderada a grave. En total, 264 pacientes se aleatorizaron para recibir el nemolizumab en dosis de 0,1, 0,5 o 2 mg/kg o placebo cada 4 semanas o el nemolizumab 2 mg/kg cada 8 semanas. A los pacientes se les permitió usar emolientes y glucocorticoides tópicos de rescate durante todo el estudio. El estudio evaluó la puntuación EVA de prurito, el EASI y el BSA. El grupo de tratamiento tuvo puntuaciones en la EVA de prurito reducidas para las tres dosis del nemolizumab administradas respecto al grupo placebo. Las puntuaciones EASI después de 12 semanas de tratamiento con el nemolizumab disminuyeron un 40,9 % con el nemolizumab 2 mg/kg, en comparación con una disminución del 26,6 % con el tratamiento con placebo. Con respecto al EASI, el estudio informó de una disminución porcentual media del 19,4 % para el nemolizumab a 2mg/kg en comparación con un cambio del 15,7 % en el grupo de placebo. En general, este estudio demostró que el tratamiento mensual de la DA con el nemolizumab puede disminuir de manera efectiva el prurito y también brindar beneficios en la gravedad y extensión de la dermatitis (Ruzicka T et al, 2017).

Un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas realizado por Silverberg et al evaluó la estrategia de dosificación del nemolizumab y sus efectos en el EASI, la escala de calificación numérica del prurito máximo (PP-NRS) y la evaluación global del investigador (IGA). El nemolizumab se administró en dosis de 10, 30 o 90 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, durante 24 semanas en comparación con placebo en pacientes con DA. Todos los grupos de tratamiento también utilizaron glucocorticoides tópicos de potencia baja a media, así como emolientes. El EASI disminuyó en pacientes que recibieron 30 mg del nemolizumab, con resultados significativos a partir de las 8 semanas. Además, las puntuaciones de PP-NRS disminuyeron en pacientes que recibieron 30 mg del nemolizumab en comparación con placebo en las semanas 16 y 24. En general, los hallazgos de este estudio demostraron que el nemolizumab fue efectivo para reducir rápidamente los síntomas de inflamación y prurito, con la dosis de 30 mg proporcionando los mejores resultados (Silverberg J et al, 2020).

Uno de los últimos ensayos clínicos publicados en fase III estudió a 143 pacientes con DA asignados a un brazo de tratamiento con el nemolizumab y a 72 asignados a tratamiento con placebo. Este estudio arrojó los resultados más favorables acerca

de la eficacia del nemolizumab en la DA, con una reducción estadísticamente significativa de los índices EASI, EVA del prurito, BSA, y eficiencia del sueño (valorado mediante escala ISI), respecto al grupo placebo. Todas estas medidas de eficacia se compararon en la semana 16 en los dos grupos de estudio: la reducción de la puntuación EVA para prurito fue de -42,8 % en el grupo de nemolizumab y del -21,4 % en el placebo; la diferencia en la puntuación EASI fue de -45,9 % con nemolizumab y de -33,2 % con placebo; el porcentaje de pacientes con una puntuación DLQI de 4 o menos fue del 40 % en el grupo de nemolizumab y del 22 % en el placebo; por último, el porcentaje de pacientes con una puntuación ISI de 7 o menos fue del 55 % para nemolizumab y del 21 % para placebo (Kabashima et al, 2020).

Un metaanálisis reciente demostró de forma estadísticamente significativa que, en los estudios disponibles, todos los parámetros de eficacia resultaron significativamente mejores en el brazo del nemolizumab comparados con el brazo placebo en el cómputo global (Liang J et al, 2022).

En general, los estudios actuales del nemolizumab en el tratamiento de la DA han proporcionado evidencia de que el nemolizumab es efectivo para reducir el prurito y otros signos y síntomas derivados de la enfermedad. También ha demostrado eficacia para mejorar otros factores como el sueño, la productividad laboral, el deterioro de la actividad y la calidad de vida, y la necesidad de empleo de tratamientos tópicos de rescate. Además, el nemolizumab no sólo fue eficaz, sino que también actuó rápidamente, algo fundamental cuando se abordan casos de DA grave y cuando se compara con otros tratamientos disponibles para la DA. En cuanto a la dosis óptima de nemolizumab, el último estudio de fase III utilizó 60 mg, pudiendo ser representativo de la dosis disponible en el mercado en el futuro (Kabashima et al, 2020). En la Tabla 1 se resumen las características principales de los ensayos clínicos con resultados ya disponibles. Actualmente, hay tres estudios de fase II y tres de fase III en curso que continuarán evaluando la seguridad, eficacia y farmacocinética de nemolizumab para el tratamiento de la DA, y que se espera arrojen resultados en los próximos años (<https://www.clinicaltrials.gov>).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos con nemolizumab en la DA.

Estudio	Medicación	Diseño	N	Objetivos	Eficacia	Eventos adversos
Nemoto et al, 2016	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, interindividual, fase I/IIb.	145	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. Necesidad de corticoides tópicos. Eficiencia del sueño.	Reducción de EVA para prurito (-24%, -24% y -33% para 0.3, 1 y 3 mg/ kg, respectivamente. Disminución en un 70% del empleo de corticoides tópicos de rescate. Incremento de la eficiencia del sueño de un 60 % a 80%.	No graves, transitorios, no requirieron seguimiento. Efectos adversos: aumento Proteína C-reactiva, nasofaringitis, creatina elevada quinasa, ALT elevada/ AST, exacerbación de la DA.
Ruzicka et al, 2017	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II. 12 semanas	264	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. EASI BSA	Reducción de EVA para prurito (-43.7%, -59.8% y -63.1% para 0.1, 0.5 y 2 mg/ kg, respectivamente. Reducción del EASI (-23%, -42.3% y -40.9% para 0.1, 0.5 y 2 mg/ kg, respectivamente. Reducción de BSA (-7.5%, -20% y -19.4% para 0.1, 0.5 y 2 mg/ kg, respectivamente	187 pacientes experimentaron al menos 1 efecto adverso. Exacerbación de la DA 15 pacientes interrumpieron tratamiento debido a efectos adversos severos, más comúnmente exacerbación de la DA
Mihara et al, 2019	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II	264	WPAI	Disminución del WPAI.	-
Kabashima et al, 2018	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II 64 semanas	264	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. EASI SCORAD DLQI Necesidad de corticoides tópicos. Eficiencia del sueño.	Reducción de EVA para prurito, con el mejor resultado para 0.5 mg/kg. Mejoría del EASI en un 75% a las 52 semanas en ¼ de los pacientes. Disminución del DLQI en todos los brazos de tratamiento.	83-89% de los pacientes experimentaron al menos 1 efecto adverso. Los efectos adversos fueron leves y transitorio. Efectos adversos más comunes: nasofaringitis, exacerbación de la DA, infección tracto respiratorio superior edema periférico, elevación creatina quinasa, reacción en el lugar de la inyección. 5 efectos adversos graves debido a exacerbación de la DA.
Silverberg et al, 2020	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, fase IIb. 24 semanas	225	Seguridad y tolerabilidad. EASI IGA	Reducción del EASI en un 68 % para 30 mg de tratamiento a las 16 semanas. Mejoría del IGA (36.8% vs 21.5% para 30 mg a las 24 semanas vs placebo)	185 pacientes informaron al menos 1 efecto adverso. Efectos adversos más comunes: infecciones de la piel, infecciones no cutáneas, exacerbación de asma preexistente. 13 pacientes interrumpieron tratamiento por efectos adversos
Kabashima et al, 2020	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, fase III. 16 semanas	143	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. EASI DLQI ISI	Reducción de EVA para prurito en un 42.8 %. Disminución del EASI en un 25.9%. 40% reportaron 4 o menos puntos en DLQI. 55% reportaron 7 o menos puntos en ISI.	71% de los pacientes experimentaron al menos 1 efecto adverso. Efectos adversos comunes: exacerbación de la DA, reacciones en el lugar de la inyección, musculoesqueléticos. Efectos adversos graves: enfermedad de Meniere, pancreatitis aguda, exacerbación de la DA. 3 pacientes abandonaron tratamiento debido a efectos adversos.

DA: Dermatitis atópica, EVA: Escala visual analógica, WPAI: Cuestionario para el Deterioro de la Actividad y la Productividad Laboral, EASI: Índice de gravedad y área de eccema, SCORAD: Puntuación de gravedad de la dermatitis atópica, DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología, IGA: Evaluación global del investigador, ISI: Índice de gravedad del insomnio.

Indicaciones

El nemolizumab es un fármaco todavía en fase de investigación para su uso en la DA y otra dermatosis denominada prurigo nodular (actualmente considerada, en la mayoría de los casos, como una variante fenotípica de la DA) (Ständer HF et al, 2019). Un ensayo clínico de fase II de pacientes adultos que padecían prurigo nodular de moderado a grave reveló una reducción del prurito y la gravedad de las lesiones cutáneas, lo que instó a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) a la designación como terapia innovadora en los EE. UU, en diciembre de 2019, para el tratamiento del prurigo nodular. Actualmente se están realizando ensayos de fase III para esta indicación. El nemolizumab no cuenta todavía con la aprobación de la FDA para su uso en la DA, aunque varios ensayos han indicado resultados prometedores en

el tratamiento de la enfermedad de moderada a grave. Basándose en los resultados de Kabashima et al. (Kabashima et al, 2020), el nemolizumab obtuvo la aprobación por parte del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (MHLW) el 28 de marzo de 2022 para el tratamiento del prurito asociado con la DA (cuando el tratamiento previo no es plenamente eficaz), convirtiéndose en el primer anticuerpo dirigido contra la IL-31 aprobado en ese país para el tratamiento del prurito asociado con la DA.

Los ensayos clínicos han estudiado a pacientes mayores de 13 años y han demostrado reducciones en el prurito, los trastornos del sueño asociados con el prurito, los signos cutáneos de inflamación, y mejoras en la productividad y la actividad laboral. El nemolizumab se ha estudiado tanto como monoterapia como en combinación con corticosteroi-

des tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina y/o antihistamínicos orales, evidenciando que el nemolizumab puede disminuir la dosis acumulada de corticosteroides tópicos necesaria para el control de la enfermedad. Diversos ensayos clínicos, tanto en población pediátrica como adultos, todavía están en curso (<https://www.clinicaltrials.gov>).

Conclusiones

La eficacia y seguridad del nemolizumab en el tratamiento de la DA en adultos ha sido estudiada en numerosos ensayos clínicos en los últimos 6 años. En todos ellos existe consenso en afirmar que el nemolizumab es un fármaco eficaz a la hora de reducir las puntuaciones de las escalas del prurito (EVA) y los índices de afectación y severidad de la DA (EASI, SCORAD), en mejorar los índices de afectación de la calidad de vida (DLQI) y la eficiencia del sueño (escala ISI o métodos subjetivos mediante entrevista clínica), y en reducir la necesidad de emplear terapia tópica de rescate para controlar la enfermedad, en todos ellos de forma estadísticamente significativa respecto a placebo. Además, se ha demostrado que el efecto terapéutico del nemolizumab se evidencia de forma rápida, especialmente en la reducción del prurito, con diferencias respecto a placebo al cabo de una semana. Por otro lado, el nemolizumab es un fármaco con un buen perfil de EA, siendo la mayoría de ellos leves. Los EA más documentados hasta la fecha son el empeoramiento cutáneo de la propia DA y las infecciones leves del tracto respiratorio superior. Otros EA como el empeoramiento del asma preexistente y las infecciones cutáneas que se han objetivado en algunos ensayos clínicos, no están claramente establecidos, existiendo controversia entre los diferentes estudios, por lo que se requiere una mayor profundización al respecto en el futuro.

Referencias

- Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:418-25.
- Cevikbas F, Wang X, Akiyama T. et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133(2): 448-60.e7.
- Dharmage S.C, Lowe A, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014, 69: 17-27.
- Dillon S.R, Sprecher C., Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004, 5: 752-60.
- El Hachem M, Di Mauro G., Rotunno R. et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach-summary document from.
- Hermanns H.M. Oncostatin M and interleukin-31: cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015, 26: 545-58.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2019, 96: 2-7.
- Kabashima K, Furue M, Hanifin JM et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018, 142: 1121-30.
- Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, et al. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med* 2020, 383: 141-50.
- Liang J, Hu F, Dan M, et al. Safety and Efficacy of Nemolizumab for Atopic Dermatitis With Pruritus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Immunol.* 2022, 13: 1-7.
- Mihara R, Kabashima K, Furue M, et al. Nemolizumab in moderate to severe atopic dermatitis: an exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol* 2019, 46: 662-71.
- Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R et al. The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch. *J Invest Dermatol* 2018, 138: 1311-7.
- Nemoto O, Furue M, Nakagawa H 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.
- Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017, 376: 826-35.
- Saito T, Iida S, Terao K, et al. Dosage optimization of nemolizumab using population pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 2017, 57: 1564-72.
- Silverberg, J.I., Pinter, A., Pulka, G. et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020, 145: 173-82.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117: 411-7.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016, 387: 1109-22.
- Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005, 352: 2314-24.
- Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, 8: 306-11.
- Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S et al. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82:460-468
- <https://www.clinicaltrials.gov> (consultado por última vez el 11/06/2022).