

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adtralza 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Adtralza 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Adtralza 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di tralokinumab in 1 mL di soluzione (150 mg/mL).

Adtralza 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 300 mg di tralokinumab in 2 mL di soluzione (150 mg/mL).

Tralokinumab è prodotto nelle cellule di mieloma di topo mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro, pH 5,5 e osmolarità circa 280 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adtralza è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti e adolescenti di età pari e superiore ai 12 anni che sono candidati alla terapia sistemica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Posologia

La dose raccomandata di tralokinumab per i pazienti adulti e adolescenti di età pari e superiore ai 12 anni è una dose iniziale di 600 mg somministrata in:

- quattro iniezioni da 150 mg eseguite con siringhe preriempite
- o
- due iniezioni da 300 mg eseguite con penne preriempite

Questa dose iniziale è seguita da un'iniezione da 300 mg somministrata ogni due settimane in:

- due iniezioni da 150 mg eseguite con siringhe preriempite

- o
- una iniezione da 300 mg eseguita con penna preriempita.

A discrezione del medico prescrittore, è possibile prendere in considerazione una somministrazione ogni quattro settimane per i pazienti con una pelle guarita o quasi guarita dopo 16 settimane di trattamento. La probabilità di mantenere la pelle guarita o quasi guarita può essere inferiore con il dosaggio ogni quattro settimane (vedere paragrafo 5.1).

Prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato risposta dopo 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale possono in seguito migliorare ulteriormente con la prosecuzione del trattamento ogni due settimane oltre le 16 settimane.

Tralokinumab può essere usato con o senza corticosteroidi topici. L'uso di corticosteroidi topici, se appropriato, può fornire un effetto aggiuntivo all'efficacia complessiva di tralokinumab (vedere paragrafo 5.1). Possono essere usati inibitori della calcineurina topici, ma devono essere riservati solo alle aree problematiche, quali viso, collo, zone intertriginose e genitali.

Dose saltata

Una dose saltata deve essere somministrata prima possibile. Successivamente, riprendere la somministrazione alla normale data programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età > 75 anni.

Compromissione renale

Non è necessario l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Sono disponibili dati molto limitati nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica. Sono disponibili dati molto limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo elevato

Per i pazienti con un peso corporeo elevato (>100 kg), che raggiungono una condizione di pelle guarita o quasi guarita dopo 16 settimane di trattamento, ridurre la dose a ogni quarta settimana può non essere appropriato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tralokinumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

La siringa preriempita o la penna preriempita non deve essere agitata. Dopo aver tolto le siringhe preriempite o le penne preriempite dal frigorifero, lasciare che raggiungano la temperatura ambiente aspettando:

- 30 minuti prima dell'iniezione con la siringa preriempita
- 45 minuti prima dell'iniezione con la penna preriempita

Tralokinumab viene somministrato mediante iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome, eccetto l'area di 5 cm intorno all'ombelico. Se l'iniezione è somministrata da un'altra persona, si può utilizzare anche la parte superiore del braccio.

Per la dose iniziale di 600 mg, devono essere somministrate quattro siringhe preriempite di 150 mg consecutive o due penne preriempite di 300 mg consecutive in sedi di iniezione diverse nella stessa area del corpo.

Si raccomanda di ruotare la sede di iniezione a ogni dose. Tralokinumab non deve essere iniettato nella pelle dolente, danneggiata o che presenta lividi o cicatrici.

Tralokinumab può essere auto-iniettato dal paziente oppure da chi lo assiste se l'operatore sanitario stabilisce che ciò sia opportuno. Prima dell'uso, i pazienti e/o chi li assiste dovranno ricevere un apposito addestramento sulla somministrazione di tralokinumab. Le istruzioni dettagliate per l'uso sono incluse alla fine del foglio illustrativo.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Nel caso in cui si verifichi una reazione da ipersensibilità (immediata o ritardata), la somministrazione di tralokinumab deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Congiuntivite

I pazienti trattati con tralokinumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve dopo il trattamento standard devono sottoporsi ad un esame oftalmologico (vedere paragrafo 4.8).

Infezione da elminti

I pazienti con infezioni note da elminti sono stati esclusi dalla partecipazione agli studi clinici. Non è noto se tralokinumab possa influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la segnalazione di IL-13.

I pazienti con infezioni pre-esistenti da elminti devono essere trattati prima di iniziare il trattamento con tralokinumab. Se i pazienti si infettano durante il trattamento con tralokinumab e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con tralokinumab dovrà essere interrotto fino alla risoluzione dell'infezione.

Vaccinazioni

I vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con tralokinumab perché la sicurezza e l'efficacia cliniche non sono state stabilite. Sono state valutate le risposte immunitarie ai vaccini antitetanici e antimeningococcici non vivi (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda che i pazienti abbiano completato le immunizzazioni vive e vive attenuate, in conformità alle linee guida locali di immunizzazione, prima di iniziare il trattamento con tralokinumab.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 150 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia dell'uso concomitante di tralokinumab con vaccini vivi e vivi attenuati non sono state studiate.

Le risposte immunitarie a vaccini non vivi sono state valutate in uno studio in cui pazienti adulti con dermatite atopica sono stati trattati con una dose iniziale di 600 mg (quattro iniezioni da 150 mg) seguita da 300 mg ogni due settimane, somministrati come iniezione sottocutanea. Dopo 12 settimane di somministrazione di tralokinumab, i pazienti sono stati vaccinati con un vaccino combinato contro tetano, difterite e pertosse acellulare e un vaccino antimeningococcico; le risposte immunitarie sono state valutate 4 settimane dopo. Le risposte anticorpali al vaccino antitetanico e al vaccino antimeningococcico sono risultate simili nei pazienti trattati con tralokinumab e in quelli trattati con placebo. Nello studio non sono state osservate interazioni avverse tra uno qualsiasi dei vaccini non vivi e tralokinumab. Pertanto, ai pazienti trattati con tralokinumab possono essere somministrati in concomitanza vaccini inattivati o non vivi.

Per informazioni sui vaccini vivi e vivi attenuati, vedere paragrafo 4.4.

Interazioni con il citocromo P450

Non si prevede che tralokinumab venga metabolizzato dagli enzimi epatici o dall'eliminazione renale. Non sono attese interazioni clinicamente rilevanti tra tralokinumab e inibitori, induttori o substrati degli enzimi che metabolizzano i farmaci, e non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Gli effetti di tralokinumab sulla farmacocinetica (PK) dei substrati del CYP, caffeina (substrato di CYP1A2), warfarin (substrato di CYP2C9), metoprololo (substrato di CYP2D6), omeprazolo (substrato di CYP2C19) e midazolam (substrato di CYP3A), sono stati valutati in pazienti con dermatite atopica dopo somministrazione ripetuta. Non sono stati osservati effetti per caffeina e warfarin. Piccole variazioni numeriche, non clinicamente significative, sono state osservate per C_{max} di omeprazolo, AUC di metoprololo e AUC e C_{max} di midazolam (la differenza maggiore riguarda la C_{max} di midazolam con una diminuzione del 22%). Pertanto, non si prevede che tralokinumab influisca in maniera clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dei medicinali concomitanti metabolizzati dagli enzimi CYP.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tralokinumab in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tralokinumab durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se tralokinumab sia escreto nel latte materno o assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con tralokinumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili e sulla conta, sulla motilità e sulla morfologia spermatiche (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tralokinumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono infezioni delle vie respiratorie superiori (23,4%; prevalentemente segnalate come raffreddore comune), reazioni in sede di iniezione (7,2%), congiuntivite (5,4%) e congiuntivite allergica (2,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono presentate in Tabella 1 secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono basate sul periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane nel pool di 5 studi condotti nella popolazione con dermatite atopica.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori Congiuntivite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Eosinofilia
Patologie dell'occhio	Comune Non comune	Congiuntivite allergica Cheratite
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione

La sicurezza a lungo termine di tralokinumab è stata valutata nei 2 studi in monoterapia fino a 52 settimane e in 1 studio di associazione con corticosteroidi topici fino a 32 settimane. Il profilo di sicurezza di tralokinumab rispettivamente fino alla settimana 52 e alla settimana 32 è risultato compatibile con quello osservato fino alla settimana 16.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Congiuntivite ed eventi correlati

La congiuntivite si è verificata con maggiore frequenza nei pazienti con dermatite atopica trattati con tralokinumab (5,4%) rispetto a quelli trattati con placebo (1,9%) durante il periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane nel pool di 5 studi. La congiuntivite è stata segnalata con una frequenza più alta nei pazienti con dermatite atopica severa rispetto ai soggetti con dermatite atopica moderata sia nel gruppo tralokinumab (6,0 vs 3,3%; periodo di trattamento iniziale) che nel gruppo placebo (2,2

vs 0,8%; periodo di trattamento iniziale). La maggior parte dei pazienti è guarita o era in via di guarigione durante il periodo di trattamento.

È stata segnalata cheratite nello 0,5% dei soggetti trattati con tralokinumab durante il periodo di trattamento iniziale. Metà di questi casi è stata classificata come cheratocongintivite, nessuno dei casi è stato grave e tutti i casi sono stati di severità lieve o moderata; nessun caso ha determinato l'interruzione del trattamento.

Eosinofilia

Sono state segnalate reazioni avverse di eosinofilia nell'1,3% dei pazienti trattati con tralokinumab e nello 0,3% di quelli trattati con placebo durante il periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane nel pool di 5 studi. I pazienti trattati con tralokinumab hanno mostrato un maggiore aumento iniziale medio della conta eosinofila dal basale rispetto a quelli trattati con placebo. È stata misurata eosinofilia ($\geq 5\ 000$ cellule/mcL) nell'1,2% dei pazienti trattati con tralokinumab e nello 0,3% di quelli trattati con placebo nel periodo di trattamento iniziale. Tuttavia, l'aumento nei pazienti trattati con tralokinumab è stato transitorio e le conte eosinofile medie sono ritornate ai valori basali durante il trattamento continuato. Il profilo di sicurezza dei soggetti con eosinofilia era sovrapponibile a quello di tutti i soggetti.

Eczema erpetico

È stato segnalato eczema erpetico nello 0,3% dei soggetti trattati con tralokinumab e nell'1,5% di quelli nel gruppo placebo durante il periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane nel pool di 5 studi condotti sulla dermatite atopica. In tutti i periodi di trattamento nel pool di 5 studi, tutti gli eventi di eczema erpetico segnalati nel gruppo tralokinumab non sono stati gravi, nessuno è stato severo e un singolo evento in un soggetto ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, con tralokinumab esiste un potenziale di immunogenicità.

Le risposte anticorpali anti-farmaco (ADA) non sono state associate ad alcun impatto sull'esposizione, la sicurezza o l'efficacia di tralokinumab.

Negli studi ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 e nello studio sulla risposta vaccinale, l'incidenza di ADA fino a 16 settimane è stata dell'1,4% per i pazienti trattati con tralokinumab e dell'1,3% per quelli trattati con placebo; sono stati osservati anticorpi neutralizzanti nello 0,1% dei pazienti trattati con tralokinumab e nello 0,2% di quelli trattati con placebo.

In tutti i periodi degli studi, l'incidenza di ADA nei soggetti trattati con tralokinumab è stata del 4,6%; lo 0,9% ha mostrato ADA persistenti e l'1,0% ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni in sede di iniezione (inclusi dolore e arrossamento) si sono verificate con maggiore frequenza nei pazienti con dermatite atopica trattati con tralokinumab (7,2%) rispetto a quelli trattati con placebo (3,0%) durante il periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane nel pool di 5 studi. In tutti i periodi di trattamento nel pool di 5 studi condotti sulla dermatite atopica, la stragrande maggioranza (99%) delle reazioni in sede di iniezione è stata di severità lieve o moderata e pochi pazienti (< 1%) hanno interrotto il trattamento con tralokinumab. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione segnalate è stata di breve durata e circa il 76% degli eventi si è risolto entro 1-5 giorni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di tralokinumab è stata valutata in uno studio condotto in 289 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a severa (ECZTRA 6). Il profilo di sicurezza di tralokinumab in questi pazienti seguiti per l'intero periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane e nel periodo a lungo termine di 52 settimane è risultato simile al profilo di sicurezza osservato negli studi condotti negli adulti. Tuttavia, è stata osservata una frequenza di congiuntivite inferiore nei soggetti adolescenti (1,0%) rispetto agli adulti (5,4%) trattati con tralokinumab, e a differenza degli

adulti, la frequenza di congiuntivite allergica nei pazienti adolescenti era simile per tralokinumab e placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9. Sovradosaggio

Non esiste nessun trattamento specifico per il sovradosaggio di tralokinumab. Negli studi clinici su tralokinumab, è stato osservato che dosi endovenose singole fino a 30 mg/kg e dosi sottocutanee multiple di 600 mg ogni 2 settimane per 12 settimane sono state ben tollerate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altre preparazioni dermatologiche, agenti per la dermatite, esclusi corticosteroidi, codice ATC: D11AH07.

Meccanismo d'azione

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano che si lega specificamente alla citochina interleuchina 13 (IL-13) di tipo 2 e ne inibisce l'interazione con i rispettivi recettori. Tralokinumab neutralizza l'attività biologica dell'IL-13 bloccandone l'interazione con il complesso di recettori IL-13R α 1/IL-4R α . L'IL-13 è uno dei principali mediatori di una malattia infiammatoria umana di tipo 2, come la dermatite atopica e l'inibizione della via mediata dalla IL-13 con tralokinumab nei pazienti riduce molti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, il trattamento con tralokinumab ha determinato livelli ridotti di biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2 sia nella pelle lesionata (CCL17, CCL18 e CCL26) che nel sangue (CCL17, periostina e IgE). Nella pelle lesionata, il trattamento con tralokinumab ha portato anche a una riduzione dello spessore epidermico e ad un aumento del marcatore di integrità della barriera epiteliale (loricrina). La colonizzazione della pelle da *Staphylococcus aureus* è stata ridotta di oltre 10 volte nei pazienti trattati con tralokinumab. Il trattamento con tralokinumab ha determinato inoltre un passaggio del profilo lipidico dello strato corneo da pelle lesionata a pelle non lesionata, a indicazione di un miglioramento dell'integrità della barriera cutanea.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di tralokinumab in monoterapia e con corticosteroidi topici concomitanti (TCS) sono state valutate in tre studi cardine randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 ed ECZTRA 3), condotti in 1 976 pazienti di età pari o superiore a 18 anni, con dermatite atopica da moderata a severa, definita da un punteggio Investigator's Global Assessment (IGA, valutazione globale dello sperimentatore) di 3 o 4 (moderata o grave), da un punteggio Eczema Area and Severity Index (EASI, indice di superficie e di gravità dell'eczema) ≥ 16 al basale e da un coinvolgimento minimo di $\geq 10\%$ dell'area della superficie corporea (BSA, Body Surface Area). I pazienti idonei arruolati nei tre studi avevano mostrato una precedente risposta inadeguata ai medicinali topici.

In tutti e tre gli studi, i pazienti sono stati trattati con 1) una dose iniziale di 600 mg di tralokinumab (quattro iniezioni da 150 mg) nel giorno 1, seguita da 300 mg ogni due settimane (Q2W) fino alla settimana 16, o 2) placebo corrispondente. Nello studio ECZTRA 3, i pazienti sono stati trattati al bisogno con corticosteroidi topici concomitanti sulle lesioni attive. Tralokinumab è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea (s.c.) in tutti gli studi.

Negli studi ECZTRA 1 ed ECZTRA 2, per valutare il mantenimento della risposta, i pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale di 16 settimane con tralokinumab (ovvero hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75) sono stati nuovamente randomizzati a 1) tralokinumab 300 mg Q2W o 2) tralokinumab 300 mg Q4W (alternando tralokinumab 300 mg e placebo Q2W) o 3) placebo Q2W fino a 52 settimane. Gli endpoint principali per la valutazione del mantenimento della risposta erano IGA 0 o 1 e EASI-75 alla settimana 52. I pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale di 16 settimane con placebo hanno continuato il trattamento con placebo. I soggetti che non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16 e i pazienti che non hanno mantenuto la risposta durante il periodo di mantenimento sono stati trasferiti al trattamento in aperto con tralokinumab 300 mg Q2W insieme all'uso facoltativo di corticosteroidi topici. Gli studi avevano un periodo di trattamento di 52 settimane.

Nello studio ECZTRA 3, i pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale di 16 settimane con tralokinumab + TCS (ovvero hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75) sono stati nuovamente randomizzati a 1) tralokinumab 300 mg Q2W + TCS o 2) tralokinumab 300 mg Q4W + TCS (alternando tralokinumab 300 mg e placebo Q2W) fino a 32 settimane. Gli endpoint principali per la valutazione del mantenimento della risposta erano IGA 0 o 1 e EASI-75 alla settimana 32. I pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale di 16 settimane con placebo + TCS hanno continuato il trattamento con placebo + TCS. I pazienti che alla settimana 16 non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 hanno continuato il trattamento con tralokinumab 300 mg Q2W + TCS, indipendentemente dal trattamento iniziale. Lo studio aveva un periodo di trattamento di 32 settimane.

Nello studio ECZTRA 1 sono stati arruolati 802 pazienti (199 al placebo e 603 a tralokinumab 300 mg Q2W).

Nello studio ECZTRA 2, sono stati arruolati 794 pazienti (201 al placebo e 593 a tralokinumab 300 mg Q2W).

Nello studio ECZTRA 3, sono stati arruolati 380 pazienti (127 al placebo + TCS e 253 a tralokinumab 300 mg Q2W + TCS).

Endpoint

In tutti e tre gli studi cardine, gli endpoint primari erano il raggiungimento di IGA 0 o 1 (pelle “guarita” o “quasi guarita”) e una riduzione di almeno il 75% dell'EASI (EASI-75) dal basale alla settimana 16. Gli endpoint secondari comprendevano la riduzione del prurito come definito da un miglioramento di almeno 4 punti sulla scala di valutazione numerica (NRS, Numeric Rating Scale) del peggior prurito giornaliero dal basale alla settimana 16, riduzione sulla scala SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD, punteggio della dermatite atopica) dal basale alla settimana 16 e variazione del Dermatology Life Quality Index (DLQI, indice di qualità della vita dermatologica) dal basale alla settimana 16. Ulteriori endpoint secondari comprendevano la riduzione di almeno il 50% e il 90% dell'EASI (rispettivamente EASI-50 e EASI-90) e la riduzione della NRS del peggior prurito giornaliero (media settimanale) dal basale alla settimana 16. Altri endpoint comprendevano la variazione dal basale alla settimana 16 della Patient Oriented Eczema Measure (POEM, misura dell'eczema orientata al paziente), un miglioramento di almeno 4 punti della POEM e della NRS del sonno correlato all'eczema.

Caratteristiche basali

Negli studi in monoterapia (ECZTRA 1 ed ECZTRA 2), in tutti i gruppi di trattamento, l'età media era di 37,8 anni, il 5,0% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni, il peso medio era di 76,0 kg, il 40,7% era di sesso femminile, il 66,5% era di etnia bianca, il 22,9% era di etnia asiatica e il 7,5% era di etnia nera. In questi studi, il 49,9% dei pazienti presentava un punteggio IGA basale di 3 (dermatite

atopica moderata), il 49,7% dei pazienti presentava un punteggio IGA basale di 4 (dermatite atopica severa) e il 42,5% dei pazienti era stato trattato in precedenza con immunosoppressori sistemici (ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato). Il punteggio basale medio EASI era 32,3, il punteggio basale medio sulla NRS del peggior prurito giornaliero era 7,8, il punteggio basale medio DLQI era 17,3, il punteggio basale medio SCORAD era 70,4, il punteggio basale medio POEM era 22,8 e i punteggi basali medi delle componenti fisiche e mentali del questionario SF-36 erano rispettivamente 43,4 e 44,3.

Nello studio con corticosteroidi topici concomitanti (ECZTRA 3), in entrambi i gruppi di trattamento, l'età media era di 39,1 anni, il 6,3% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni, il peso medio era di 79,4 kg, il 45,0% era di sesso femminile, il 75,8% era di etnia bianca, il 10,8% era di etnia asiatica e il 9,2% era di etnia nera. In questo studio, il 53,2% dei pazienti presentava un punteggio IGA basale di 3, il 46,3% dei pazienti presentava un punteggio IGA basale di 4 e il 39,2% dei pazienti era stato trattato in precedenza con immunosoppressori sistemici. Il punteggio basale medio EASI era 29,4, il punteggio basale medio sulla NRS del peggior prurito giornaliero era 7,7, il punteggio basale medio DLQI era 17,5, il punteggio basale medio SCORAD era 67,6, il punteggio basale medio POEM era 22,3.

Risposta clinica

Periodo di trattamento iniziale di 0-16 settimane degli studi in monoterapia (ECZTRA 1 ed ECZTRA 2)

Negli studi ECZTRA 1 ed ECZTRA 2, dal basale alla settimana 16, una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati e trattati con tralokinumab ha raggiunto IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento di ≥ 4 punti sulla NRS del peggior prurito giornaliero rispetto al placebo (vedere Tabella 2).

Tabella 2. Risultati di efficacia di tralokinumab in monoterapia alla settimana 16 negli studi ECZTRA 1 ed ECZTRA 2 (FAS)

Monoterapia				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Settimana 16		Settimana 16	
	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W
Numero di pazienti randomizzati e trattati (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 o 1, % di soggetti responsivi ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % di soggetti responsivi ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e)}
EASI-75, % di soggetti responsivi ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, variazione media degli LS dal basale (\pm ES) ^{c)}	-17,2 (\pm 1,98)	-24,9 [§] (\pm 1,23)	-13,8 (\pm 2,00)	-26,9 [§] (\pm 1,06)
NRS del prurito (miglioramento \geq 4 punti, % di soggetti responsivi) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, variazione media degli LS dal basale (\pm ES) ^{c)}	-5,7 (\pm 0,63)	-7,5 [#] (\pm 0,41)	-5,2 (\pm 0,68)	-8,6 [§] (\pm 0,36)

ES=errore standard, FAS: Full Analysis Set (serie completa di analisi), include tutti i pazienti randomizzati e trattati; LS=minimi quadrati

Se necessario per controllare sintomi intollerabili di dermatite atopica, i pazienti potevano ricevere un trattamento di salvataggio a discrezione dello sperimentatore.

- I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio o per i quali mancavano dati sono stati considerati non responsivi.
- Un paziente responsivo era definito da IGA 0 o 1 (pelle “guarita” o “quasi guarita” su una scala IGA da 0 a 4).
- I dati successivi all’inizio del medicinale di salvataggio o all’interruzione definitiva del trattamento sono stati considerati mancanti. Imputazione multipla dei dati mancanti basata sul placebo.
- La percentuale è calcolata rispetto al numero di soggetti con un valore basale \geq 4.
- Non aggiustato per la molteplicità.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

In entrambi gli studi in monoterapia (ECZTRA 1 ed ECZTRA 2), tralokinumab ha ridotto il prurito, come misurato dalla variazione percentuale rispetto al basale del peggior prurito giornaliero alla NRS, già alla settimana 1 rispetto al placebo. La riduzione del prurito è stata osservata parallelamente al miglioramento dei segni e sintomi oggettivi della dermatite atopica e della qualità della vita.

Nei due studi, un numero inferiore di pazienti randomizzati ad Adtralza 300 mg Q2W ha avuto necessità di trattamento di salvataggio (corticosteroidi topici, corticosteroidi sistemici, immunosoppressori non steroidei) rispetto ai pazienti randomizzati al placebo (rispettivamente 29,3% e 45,3% in entrambi gli studi). L'uso del trattamento di salvataggio era più alto se i pazienti avevano una dermatite atopica grave al basale (39,3% se sottoposti a trattamento con tralokinumab 300 mg una volta ogni due settimane rispetto al 56,7% nel gruppo placebo).

Periodo di mantenimento (settimane 16-52) degli studi in monoterapia (ECZTRA 1 ed ECZTRA 2)

Per valutare il mantenimento della risposta, 185 soggetti dello studio ECZTRA 1 e 227 soggetti dello studio ECZTRA 2 trattati con tralokinumab 300 mg Q2W per 16 settimane, che hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16, sono stati nuovamente randomizzati a un ulteriore trattamento di 36 settimane con 1) 300 mg tralokinumab ogni due settimane (Q2W) o 2) 300 mg tralokinumab e placebo alternati Q2W (tralokinumab Q4W) o 3) placebo Q2W, per un trattamento dello studio cumulativo di 52 settimane. I tassi di risposta (IGA 0/1 o EASI-75) alla settimana 52 nel pool di studi in monoterapia sono stati rispettivamente del 56,2% e del 50% per tralokinumab 300 mg Q2W e tralokinumab 300 mg Q4W tra i soggetti che hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 16.

Tabella 3. Risultati di efficacia (IGA 0 o 1 o EASI-75) alla settimana 52 nei soggetti responsivi ad tralokinumab 300 mg Q2W alla settimana 16

Valutazione alla settimana 52	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Regime di trattamento nelle settimane 16-52 ^{e)}			Regime di trattamento nelle settimane 16-52 ^{e)}		
	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W	Placebo
IGA 0/1 ^{a)} , % responsivi ^{f)}	51,3 ^{d)} (20/39)	38,9 ^{d)} (14/36)	47,4 (9/19)	59,3 ^{c)} (32/54)	44,9 ^{d)} (22/49)	25,0 (7/28)
EASI-75 ^{a)} , % responsivi ^{g)}	59,6 ^{d)} (28/47)	49,1 ^{d)} (28/57)	33,3 (10/30)	55,8 ^{b)} (43/77)	51,4 ^{c)} (38/74)	21,4 (9/42)

Se necessario per controllare sintomi intollerabili di dermatite atopica, i pazienti potevano ricevere un trattamento di salvataggio a discrezione dello sperimentatore.

- a) I soggetti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio o per i quali mancavano dati sono stati considerati non responsivi. La percentuale è calcolata rispetto al numero di soggetti con una risposta alla settimana 16.
- b) $p < 0,001$ rispetto al placebo
- c) $p < 0,05$ rispetto al placebo
- d) $p > 0,05$ rispetto al placebo
- e) Tutti i pazienti sono stati trattati inizialmente con tralokinumab 300 mg Q2W dalla settimana 0 alla settimana 16.
- f) È stato valutato l'IGA 0/1 alla settimana 52 nei soggetti che presentavano IGA 0/1 alla settimana 16.
- g) È stato valutato l'EASI-75 alla settimana 52 nei soggetti che presentavano EASI-75 alla settimana 16.

Tra i soggetti randomizzati a tralokinumab, che non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16 e sono stati trasferiti a tralokinumab 300 mg Q2W + TCS facoltativi in aperto, il 20,8% nello studio ECZTRA 1 e il 19,3% nello studio ECZTRA 2 hanno raggiunto IGA 0 o 1 alla settimana 52; il 46,1% nello studio ECZTRA 1 e il 39,3% nello studio ECZTRA 2 hanno raggiunto EASI-75 alla settimana 52. La risposta clinica era prevalentemente dovuta al trattamento continuato con tralokinumab piuttosto che al trattamento facoltativo con corticosteroidi topici.

Periodo di trattamento iniziale di 0-16 settimane dello studio con TCS concomitante di 32 settimane (ECZTRA 3)

Nello studio ECZTRA 3, dal basale alla settimana 16, una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a tralokinumab 300 mg Q2W + TCS ha raggiunto IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento ≥ 4 punti sulla NRS del peggior prurito giornaliero rispetto al placebo + TCS (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Risultati di efficacia della terapia di associazione di tralokinumab con TCS alla settimana 16 nello studio ECZTRA 3 (FAS)

Terapia di associazione		
	ECZTRA 3	
	Settimana 16	
	Placebo + TCS	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS
Numero di pazienti randomizzati e trattati (FAS)	126	252
IGA 0 o 1, % di soggetti responsivi ^{a,b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % di soggetti responsivi ^{a)}	57,9	79,4 ^{§,e)}
EASI-75, % di soggetti responsivi ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, variazione media degli LS dal basale (\pm ES) ^{c)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 [§] (\pm 1,27)
NRS del prurito (miglioramento \geq 4 punti, % di soggetti responsivi) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, variazione media degli LS dal basale (\pm ES) ^{c)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 [§] (\pm 0,40)

ES=errore standard; FAS: Full Analysis Set (serie completa di analisi), include tutti i pazienti randomizzati e trattati; LS=minimi quadrati

Se necessario per controllare sintomi intollerabili di dermatite atopica, i pazienti potevano ricevere un trattamento di salvataggio a discrezione dello sperimentatore. I TCS forniti non costituivano un farmaco di salvataggio.

- a) I soggetti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio o per i quali mancavano dati sono stati considerati non responsivi.
 b) Un paziente responsivo era definito da IGA 0 o 1 (pelle “guarita” o “quasi guarita” su una scala IGA da 0 a 4).
 c) I dati successivi all’inizio del farmaco di salvataggio o all’interruzione definitiva del trattamento sono stati considerati mancanti. Imputazione multipla dei dati mancanti basata sul placebo.
 d) La percentuale è calcolata rispetto al numero di soggetti con un valore basale \geq 4.
 e) Non aggiustato per la molteplicità
 *p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001.

Nello studio ECZTRA 3, i soggetti trattati con tralokinumab 300 mg Q2W dalla settimana 0 alla 16, alla settimana 16 avevano utilizzato il 50% in meno dei corticosteroidi topici forniti rispetto ai soggetti trattati con placebo.

Nello studio con TCS concomitante (ECZTRA 3), tralokinumab + TCS ha ridotto il prurito, come misurato dalla variazione percentuale rispetto al basale del peggior prurito giornaliero alla NRS, già alla settimana 2 rispetto a placebo + TCS. La riduzione del prurito è stata osservata parallelamente al miglioramento dei segni e sintomi oggettivi della dermatite atopica e della qualità della vita.

Periodo di mantenimento di 16-32 settimane dello studio con TCS concomitant e 32 settimane (ECZTRA 3)

Per valutare il mantenimento della risposta, i soggetti trattati con tralokinumab 300 mg + TCS per 16 settimane nello studio ECZTRA 3 e che hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16, sono stati nuovamente randomizzati a un ulteriore trattamento di 16 settimane con 1) tralokinumab 300 mg ogni due settimane (Q2W) + TCS o 2) tralokinumab 300 mg + TCS e placebo alternati ogni due settimane (tralokinumab Q4W) per un trattamento dello studio cumulativo di 32 settimane. È stato osservato un mantenimento elevato dell’efficacia clinica alla settimana 32 nei

gruppi tralokinumab 300 mg Q2W + TCS e tralokinumab 300 mg Q4W + TCS tra i soggetti che hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 16 (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Risultati di efficacia alla settimana 32 nei soggetti che hanno raggiunto una risposta clinica con tralokinumab 300 mg + TCS Q2W alla settimana 16

	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS	Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS
IGA 0/1 alla settimana 32 ^{a)} % di soggetti responsivi ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 alla settimana 32 ^{a)} % di soggetti responsivi ^{c)}	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

Se necessario per controllare sintomi intollerabili di dermatite atopica, i pazienti potevano ricevere un trattamento di salvataggio a discrezione dello sperimentatore.

- a) I soggetti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio o per i quali mancavano dati sono stati considerati non responsivi. La percentuale è calcolata rispetto al numero di soggetti con una risposta alla settimana 16
- b) È stato valutato l'IGA 0/1 alla settimana 32 nei soggetti che presentavano IGA 0/1 alla settimana 16
- c) È stato valutato l'EASI-75 alla settimana 32 nei soggetti che presentavano EASI-75 alla settimana 16

Tra tutti i soggetti che hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16, il miglioramento percentuale medio del punteggio EASI dal basale è stato del 93,5% alla settimana 32 quando è stato mantenuto il trattamento con tralokinumab 300 mg Q2W + TCS e del 91,5% alla settimana 32 per i soggetti trattati con tralokinumab 300 mg Q4W + TCS.

Tra i soggetti randomizzati a tralokinumab 300 mg Q2W + TCS, che non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16, il 30,5% ha raggiunto IGA 0/1 e il 55,8% ha raggiunto EASI-75 alla settimana 32 quando hanno continuato il trattamento con tralokinumab 300 mg Q2W + TCS per altre 16 settimane.

Il continuo miglioramento tra i soggetti che non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16 si è verificato insieme al miglioramento sulla NRS del peggior prurito giornaliero e dei segni obiettivi di dermatite atopica incluso SCORAD.

Tabella 6. Risultati di efficacia di tralokinumab con TCS concomitante alle settimane 16 e 32 nello studio ECZTRA 3 in pazienti inizialmente trattati con tralokinumab Q2W + TCS

	Regime di trattamento nelle settimane 16-32 ^{d)}					
	Soggetti responsivi alla settimana 16 ^{e)}				Soggetti non responsivi alla settimana 16	
<i>Pazienti randomizzati</i>	Q2W + TCS		Q4W + TCS		Q2W + TCS	
	N=69		N=69		N=95	
<i>Numero della settimana</i>	S16	S32	S16	S32	S16	S32
EASI-50, % di soggetti responsivi ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % di soggetti responsivi ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, variazione % media degli LS dal basale (ES) ^{b)}	-90,5 (2,7)	-93,2 (2,3)	-89,3 (2,7)	-91,5 (2,3)	-46,9 (2,4)	-73,5 (2,0)
NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti, % di soggetti responsivi) ^{a,c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

ES: errore standard; LS: minimi quadrati

Se necessario per controllare sintomi intollerabili di dermatite atopica, i pazienti potevano ricevere un trattamento di salvataggio a discrezione dello sperimentatore.

- I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio o per i quali mancavano dati sono stati considerati non responsivi nelle analisi.
- I dati successivi all'inizio del medicinale di salvataggio o all'interruzione definitiva del trattamento sono stati esclusi dalle analisi.
- La percentuale è calcolata rispetto al numero di soggetti con un valore basale ≥ 4 .
- Tutti i pazienti sono stati trattati inizialmente con tralokinumab 300 mg Q2W + TCS dalla settimana 0 alla settimana 16. Successivamente sono stati trattati con tralokinumab 300 mg Q2W + TCS o Q4W + TCS.
- I soggetti responsivi alla settimana 16 sono i pazienti che hanno raggiunto IGA 0/1 e/o EASI-75.

Esiti riferiti dai pazienti

In entrambi gli studi in monoterapia (ECZTRA 1 ed ECZTRA 2) e nello studio con TCS concomitante (ECZTRA 3) tralokinumab ha migliorato i sintomi riferiti dai pazienti con dermatite atopica misurati attraverso la POEM e l'impatto della dermatite atopica sul sonno misurato con la NRS del sonno correlato all'eczema alla settimana 16 rispetto al placebo. Una percentuale più elevata di pazienti trattati con tralokinumab ha mostrato riduzioni clinicamente significative della POEM (definite da un miglioramento ≥ 4 punti) dal basale alla settimana 16 rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica negli adolescenti

L'efficacia e la sicurezza di tralokinumab in monoterapia nei pazienti adolescenti sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ECZTRA 6), condotto in 289 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, con dermatite atopica da moderata a severa, definita da un punteggio IGA ≥ 3 nella valutazione complessiva delle lesioni della dermatite atopica su una scala di gravità compresa tra 0 e 4, un punteggio EASI ≥ 16 al basale, e da un coinvolgimento minimo di $\geq 10\%$ della BSA. I pazienti idonei arruolati in questo studio avevano mostrato una precedente risposta inadeguata ai medicinali topici.

I pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di 600 mg o 300 mg di tralokinumab nel giorno 1, seguita rispettivamente da 300 mg Q2W o 150 mg Q2W fino alla settimana 16. Per valutare il mantenimento della risposta fino alla settimana 52, i pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale di 16 settimane con tralokinumab 150 mg Q2W o 300 mg Q2W (ovvero hanno raggiunto IGA 0 o 1, oppure EASI-75), senza l'uso di un medicinale di salvataggio, sono stati nuovamente randomizzati a

Q2W o Q4W (i soggetti trattati inizialmente con tralokinumab 300 mg sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1 a tralokinumab 300 mg Q2W o tralokinumab 300 mg Q4W; i soggetti trattati inizialmente con tralokinumab 150 mg sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1 a tralokinumab 150 mg Q2W o tralokinumab 150 mg Q4W). I pazienti che non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16 e i pazienti che non hanno mantenuto la risposta durante il periodo di mantenimento e quelli che hanno fatto uso del medicinale di salvataggio durante il periodo iniziale sono stati trasferiti al trattamento in aperto con tralokinumab 300 mg Q2W insieme all'uso facoltativo di corticosteroidi topici. I pazienti che nel periodo di trattamento iniziale sono stati randomizzati al placebo e che hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 16 hanno continuato a essere trattati con placebo Q2W nel periodo di mantenimento.

In questo studio, l'età media era di 14,6 anni, il peso medio era di 61,5 kg, il 48,4% era di sesso femminile, il 56,7% era di etnia bianca, il 24,6% era di etnia asiatica e l'11,1% era di etnia nera. Al basale, il 53,3% dei pazienti presentava un punteggio IGA basale di 3 (dermatite atopica moderata), il 46,7% dei pazienti presentava un punteggio IGA basale di 4 (dermatite atopica severa), il coinvolgimento della BSA media era del 51,1% e il 21,1% dei pazienti era stato trattato in precedenza con immunosoppressori sistemici (ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato). Inoltre, il punteggio basale medio EASI era 31,7, il punteggio basale medio sulla NRS del peggior prurito negli adolescenti era 7,6, il punteggio basale medio SCORAD era 67,8, il punteggio basale medio POEM era 20,4, e il Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI, indice dermatologico di qualità della vita negli adolescenti) basale medio era 13,2. Complessivamente, l'84,4% dei pazienti presentava almeno una comorbidità allergica; il 68,2% presentava rinite allergica, il 50,9% presentava asma e il 57,1% presentava allergie alimentari. Gli endpoint primari erano la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 alla settimana 16 (pelle "guarita" o "quasi guarita") e la percentuale di pazienti con EASI-75 (miglioramento di almeno il 75% dell'EASI dal basale) alla settimana 16. Gli endpoint secondari comprendevano la riduzione del prurito, misurato in termini di percentuale di soggetti con un miglioramento di ≥ 4 punti sulla NRS del prurito peggiore negli adolescenti dal basale, variazione assoluta del punteggio SCORAD dal basale alla settimana 16 e variazione assoluta del CDLQI dal basale alla settimana 16. Ulteriori endpoint secondari comprendevano la percentuale di soggetti con EASI-50 e EASI-90. Altri endpoint comprendevano la percentuale di pazienti con un miglioramento di ≥ 6 punti del CDLQI e della POEM alla settimana 16.

Risposta clinica

I risultati di efficacia alla settimana 16 nei pazienti adolescenti sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia di tralokinumab in monoterapia nei pazienti adolescenti alla settimana 16 (FAS)

ECZTRA 6			
	Placebo	Tralokinumab 150 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2W
Numero di pazienti randomizzati e trattati (FAS)	94	98	97
IGA 0 o 1, % di soggetti responsivi ^{a, b}	4,3	21,4 [§]	17,5 [#]
EASI-50, % di soggetti responsivi ^a	13,8	45,9 ^e	51,5 ^e
EASI-75, % di soggetti responsivi ^a	6,4	28,6 [§]	27,8 [§]
SCORAD, variazione media degli LS dal basale (± ES) ^c	-9,7 (± 3,3)	-23,5 [§] (± 2,7)	-26,0 [§] (± 2,5)
NRS del prurito miglioramento ≥ 4 punti, % di soggetti responsivi ^{a, d}	3,3 (3/90)	23,2 [§] (22/95)	25,0 [§] (24/96)
CDLQI, variazione media degli LS dal basale (± ES) ^c	-3,8 (± 0,9)	-5,5 (± 0,7)	-6,2 [#] (± 0,7)

LS=minimi quadrati; ES=errore standard; FAS=Full Analysis Set (serie completa di analisi), include tutti i pazienti randomizzati e trattati;

Se necessario per controllare sintomi intollerabili di dermatite atopica, i pazienti potevano ricevere un trattamento di salvataggio a discrezione dello sperimentatore.

- a) I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio dalla settimana 2 alla settimana 16 o per i quali mancavano dati sono stati considerati non responsivi.
 b) Un paziente responsivo era definito da IGA 0 o 1 (pelle “guarita” o “quasi guarita” su una scala IGA da 0 a 4).
 c) I dati successivi all’inizio del medicinale di salvataggio o all’interruzione definitiva del trattamento sono stati considerati mancanti. Imputazione multipla dei dati mancanti basata sul placebo.
 d) La percentuale è calcolata rispetto al numero di soggetti con un valore basale ≥ 4.
 e) Non aggiustato per la molteplicità.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Una maggiore percentuale di pazienti ha raggiunto EASI-90 alla settimana 16 nel gruppo 150 mg (19,4%) e nel gruppo tralokinumab 300 mg (17,5%) rispetto al gruppo placebo (4,3%).

Alla settimana 16, sono stati osservati miglioramenti maggiori dei sintomi riferiti dai pazienti e degli impatti sulla qualità della vita (ad esempio il sonno) nei gruppi tralokinumab 150 mg e tralokinumab 300 mg rispetto al placebo, come misurato in termini di percentuale di pazienti con un miglioramento di ≥ 6 punti nella POEM e di percentuale di pazienti con un miglioramento di ≥ 6 punti nel CDLQI.

In linea con i risultati della monoterapia negli adulti, i dati di efficacia negli adolescenti indicano che il beneficio clinico raggiunto alla settimana 16 viene mantenuto fino alla settimana 52.

Tra i soggetti randomizzati a tralokinumab che non hanno raggiunto IGA 0 o 1 oppure EASI-75 alla settimana 16 o che hanno fatto uso del medicinale di salvataggio durante il periodo iniziale e sono stati trasferiti a tralokinumab 300 mg Q2W + TCS facoltativi in aperto, il 33,3% ha raggiunto IGA 0 o 1 alla settimana 52 e il 57,8% ha raggiunto EASI-75 alla settimana 52. La risposta clinica era prevalentemente dovuta al trattamento continuato con tralokinumab piuttosto che al trattamento facoltativo con corticosteroidi topici.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con tralokinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la dermatite atopica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo mediano alla concentrazione massima nel siero (t_{max}) dopo una dose sottocutanea (s.c.) di tralokinumab è stato di 5-8 giorni. La biodisponibilità assoluta di tralokinumab dopo la somministrazione s.c. è stata stimata al 76% dall'analisi farmacocinetica di popolazione. In uno studio di fase 1 (10 soggetti per braccio), la biodisponibilità è stata stimata al 62% per la dose da 150 mg e al 60% per la dose da 300 mg.

Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte entro la settimana 16 dopo una dose iniziale di 600 mg e 300 mg ogni due settimane. In tutti gli studi clinici (ECZTRA 1, ECZTRA 2 ed ECZTRA 3), la concentrazione di valle media allo stato stazionario \pm DS è risultata compresa tra $98,0 \pm 41,1$ mcg/mL e $101,4 \pm 42,7$ mcg/mL per la dose di 300 mg somministrata ogni due settimane.

Distribuzione

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione di tralokinumab stimato è risultato di circa 4,2 L.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché tralokinumab è una proteina. Si prevede che tralokinumab si degradi in piccoli peptidi e singoli amminoacidi.

Eliminazione

Tralokinumab viene eliminato attraverso una via proteolitica non saturabile. L'emivita è di 22 giorni, compatibile con la stima tipica per gli anticorpi monoclonali IgG4 umani mirati alle citochine solubili. In ECZTRA 1, ECZTRA 2 e ECZTRA 3, la clearance è stata stimata a 0,149 L/giorno dall'analisi farmacocinetica di popolazione. Negli studi di fase 1 con dosaggio EV, la clearance è stata stimata tra 0,179 e 0,211 L/giorno.

Linearità/Non linearità

L'esposizione di tralokinumab aumenta in modo proporzionale alla dose di tralokinumab tra 150-600 mg.

Popolazioni speciali

Sesso

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, è emerso che il sesso non è associato a un impatto clinicamente significativo sull'esposizione sistemica di tralokinumab.

Età

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, è emerso che l'età non è associata a un impatto clinicamente rilevante sull'esposizione sistemica di tralokinumab. Nell'analisi sono stati inclusi 109 soggetti di età superiore a 65 anni.

Etnia

Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, è emerso che l'etnia non è associata a un impatto clinicamente significativo sull'esposizione sistemica di tralokinumab.

Compromissione epatica

Non si prevede che tralokinumab, essendo un anticorpo monoclonale, subisca un'eliminazione significativa a livello epatico. Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di tralokinumab. Sulla base di un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione, la compromissione epatica lieve non ha mostrato di avere effetti sulla farmacocinetica di tralokinumab. Sono disponibili dati molto limitati relativamente ai pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

Non si prevede che tralokinumab, essendo un anticorpo monoclonale, subisca un'eliminazione significativa a livello renale. Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di tralokinumab. L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione non ha identificato nessuna influenza clinicamente significativa della compromissione renale lieve o moderata sull'esposizione sistemica di tralokinumab. Sono disponibili dati molto limitati relativamente ai pazienti con compromissione renale severa.

Peso corporeo elevato

L'esposizione (AUC) di tralokinumab era inferiore nei soggetti con peso corporeo più elevato (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 8. Area sotto la curva (AUC) in relazione al peso

Peso (kg)	75	100	120	140
AUC (mcg*giorno/mL)	1 532	1 192	1 017	889
Ratio AUC 75 kg	1	0,78	0,66	0,57

AUC calcolata allo stato stazionario per l'intervallo di dosaggio per 300 mg ogni 2 settimane per un soggetto di un determinato peso in base alla relazione tra clearance e peso. Clearance = $0,149 \times (W / 75)^{0,873}$.
AUC = F × dose clearance, dove F = 0,761.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tralokinumab nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni non è ancora stata studiata. Per gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica, la concentrazione di valle media allo stato stazionario ± DS (alla settimana 16) è risultata di $112,8 \pm 39,2$ mcg/mL per la dose di 300 mg somministrata ogni due settimane.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (inclusi endpoint di farmacologia di sicurezza) e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Il potenziale mutageno di tralokinumab non è stato valutato; tuttavia, non ci si attende che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con tralokinumab. Una valutazione delle evidenze disponibili su tralokinumab per quanto riguarda l'inibizione di IL-13 e i dati di tossicologia sugli animali non suggerisce un aumento del potenziale cancerogeno di tralokinumab.

Studi intensificati pre e postnatali su tralokinumab nelle scimmie non hanno identificato effetti avversi nelle madri o nella prole fino a 6 mesi dopo il parto.

Non sono stati osservati effetti sui parametri della fertilità, quali organi riproduttivi, ciclo mestruale e analisi dello sperma, in scimmie sessualmente mature trattate con tralokinumab per via sottocutanea

fino a 350 mg/animale (femmine) o 600 mg/animale (maschi) (esposizione/AUC fino a 15 volte più elevata che nei pazienti umani trattati con 300 mg ogni 2 settimane).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acetato di sodio triidrato (E262)
Acido acetico (E260)
Cloruro di sodio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Adtralza 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Se necessario, le siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente nella scatola originaria fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni, entro il loro periodo di validità, senza essere refrigerate nuovamente durante questo periodo. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se la scatola deve essere estratta definitivamente dal frigorifero, è possibile annotarvi la data in cui è stata estratta. Dopo essere stato estratto dal frigorifero, Adtralza deve essere usato entro 14 giorni o smaltito.

Adtralza 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Se necessario, le penne preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente nella scatola originaria fino a 30 °C per un massimo di 14 giorni, entro il periodo di validità, senza essere refrigerate nuovamente durante questo periodo. Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Se la scatola deve essere estratta definitivamente dal frigorifero, è possibile annotarvi la data in cui è stata estratta. Dopo essere stato estratto dal frigorifero, Adtralza deve essere usato entro 14 giorni o smaltito.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Adtralza 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa preriempita in vetro trasparente di tipo 1 siliconato con ago presaldato in acciaio inossidabile di calibro 27 e spessore della parete di 12.7 mm (½ pollice), tappo dello stantuffo in elastomero con flangia di appoggio delle dita e protezione dell'ago.

Confezione:

- 2 siringhe preriempite
- confezione multipla contenente 4 (2 confezioni da 2) siringhe preriempite

- confezione multipla contenente 12 (6 confezioni da 2) siringhe preriempite.

Adtralza 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2 mL di soluzione in una siringa preriempita in vetro trasparente di tipo 1 siliconato in una penna preriempita, con ago presaldato in acciaio inossidabile di calibro 27 e spessore della parete di 12,7 mm (½ pollice).

Confezione:

- 2 penne preriempite
- confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro. Non utilizzare la soluzione se è opaca, se contiene particolato visibile o se il colore è alterato. Non utilizzare se la siringa preriempita o la penna preriempita è danneggiata o è caduta su una superficie dura.

Dopo aver estratto la siringa preriempita o la penna preriempita dal frigorifero, lasciare che raggiungano la temperatura ambiente aspettando:

- 30 minuti prima di iniettare la siringa preriempita
- 45 minuti prima di iniettare la penna preriempita.

Adtralza contiene una soluzione per iniezione sterile. Smaltire l'eventuale prodotto inutilizzato rimasto nella siringa preriempita o nella penna preriempita.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1554/001
EU/1/21/1554/002
EU/1/21/1554/003
EU/1/21/1554/004
EU/1/21/1554/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).