

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 108-2023/V1/21032023**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de abrocitinib (Cibinqo®) en Dermatitis Atópica**

**Fecha de publicación: 21/03/2023**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria no contagiosa de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso. Es una patología crónica que cursa con brotes de duración e intensidad variable y periodos de remisión, aunque en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad derivan en alteraciones graves del sueño, secuelas psicológicas y sociales, y un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las formas moderadas y graves. Ocurre frecuentemente en familias con antecedentes de enfermedades atópicas como DA, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica (1).

La gravedad de la enfermedad puede definirse según diferentes escalas que analizan la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Entre las escalas más ampliamente aceptadas se encuentra SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), que evalúa seis signos (eritema, edema, rascado, formación de costras, liquenificación y sequedad de la piel) y dos síntomas (picor e interrupción del sueño); así como EASI (*Eczema Area and Severity Index*), más compleja pero centrada en los signos. Según estas escalas se puede definir la DA como moderada a partir de un SCORAD >25 o un EASI 7,1-21, y como grave si SCORAD >50 o EASI 21,1-50 (como muy grave >50,1-72) (2,3). Otras escalas empleadas son: la IGA (*Investigator Global Assessment*, escala 0-5), que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados; la escala POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*, escala 0-28) orientada a la sintomatología; y la escala PP-NRS (*Numerical Rating Scale*, escala 0-10) que mide la intensidad del prurito (4,5). Además, existen escalas de calidad de vida como la DLQI (*Dermatology Life Quality Index*, escala 0-30) que analiza el impacto de la patología en seis aspectos de la vida del paciente (sensación, actividades diarias, ocio, vida laboral, relaciones interpersonales y tratamiento) durante la última semana (6).

La DA es una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia clásicamente estimada por encima del 20% en niños y del 1-3% en adultos (7). La prevalencia de DA grave en España es del 0,10% (8). El curso clínico y la presentación son heterogéneos. Mientras el 85% de los pacientes desarrollan por primera vez la enfermedad antes de los 5 años con resolución espontánea durante la niñez en la mayoría de los casos, la DA puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta para un número importante de pacientes, cifrado por algunas revisiones hasta en un 40% de los casos (7).

Se estima que un 61% de los pacientes adultos con DA padecen al menos un tipo de comorbilidad atópica, como asma, rinitis alérgica o alergia alimentaria (9). También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer (10,11). Asimismo, la pérdida de la barrera protectora de la piel y la desregulación del sistema inmunológico aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves (12). Por otro lado, varios estudios han descrito la asociación de la DA con la depresión, la ansiedad y un aumento del riesgo de ideación suicida, tanto en población adulta como adolescente (12-15).

Los objetivos del tratamiento son reducir los síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento.

El estándar del tratamiento de los casos leves se centra en el uso de terapia tópica con inhibidores de calcineurina o glucocorticosteroides. Los tratamientos tópicos para la DA muestran una eficacia limitada, estando además el uso de los corticoides tópicos limitado a corto plazo debido a los efectos secundarios identificados asociados a su uso a largo plazo y su posibilidad de efecto rebote después de la suspensión (4,16).

Existe consenso sobre la necesidad de usar tratamiento sistémico en todos los pacientes con DA moderada-grave (paciente con eccema extenso y sequedad, prurito intenso que conduce a rascado incesante y limitación severa del sueño y la actividad diaria) en los que las lesiones y/o el prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE)(17). La decisión de iniciar tratamiento sistémico debe incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, además de otros factores individuales como eficacia y cumplimiento de tratamientos previos, presencia de comorbilidades y preferencias del paciente (4). En el momento de seleccionar el tratamiento sistémico a administrar, se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto y largo plazo.

- La ciclosporina es actualmente el tratamiento de elección en el tratamiento de la DA moderada-grave (18,19), pero dado el riesgo de nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento (20), no se recomienda su uso a largo plazo (4).

- Asimismo, el uso de corticoides sistémicos está limitado sólo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves y como un tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas dado su perfil de seguridad (4,16,21).
- Además, se han utilizado otras alternativas terapéuticas fuera de indicación en el manejo de pacientes con DA como metotrexato, azatioprina o micofenolato, aunque cuentan con menor evidencia y no se pueden establecer recomendaciones sólidas debido al escaso número de publicaciones existentes (4,16,21).

Un estudio de cohortes retrospectivo mostró que el mantenimiento medio del tratamiento a los 20 meses del inicio era del 36,67% para ciclosporina, 32,05% para metotrexato, 27,40% para azatioprina y 36,36% para micofenolato, siendo las principales causas de suspensión el fracaso terapéutico o la aparición de efectos adversos(22).

Una opción terapéutica es el biológico dupilumab (inhibidor IL-4/IL-13) (autorizado para adultos, adolescentes y niños desde los 6 años) (4,5,23), restringido a pacientes con DA grave candidatos a tratamiento sistémico, con respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a la ciclosporina (23–25).

En el último año se han autorizado y financiado otros medicamentos: tralokinumab (inhibidor IL-13) (para adultos) (26) y los nuevos inhibidores de JAK quinasa como baricitinib, en adultos (27), upadacitinib en adultos y adolescentes desde los 12 años (28); y abrocitinib (para adultos, objeto de este informe) (29).

En la [Tabla 1 del anexo](#) se encuentran descritos los tratamientos autorizados con indicación en el manejo de los pacientes con DA moderada-grave (alternativas similares).

### **ABROCITINIB (CIBINQO®)(29,30)**

Abrocitinib está autorizado en la UE para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Se presenta en comprimidos de 50, 100 y 200 mg. La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día. Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.

Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día para los pacientes de  $\geq 65$  años.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

### **Farmacología(29,30)**

Abrocitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK)1. La inhibición de JAK1 reduce la señalización de muchos

mediadores que controlan los signos y síntomas de la DA, como las lesiones cutáneas eczematosas y el prurito.

Abrocitinib es metabolizado predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 y, en menor medida, por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por ello, se debe reducir la dosis a la mitad en aquellos con tratamiento concomitante con inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9 o inhibidores potentes del CYP2C19 (p.ej.; fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina, ticlopidina).

En cuanto a interacciones farmacodinámicas, en dermatitis atópica no se recomienda su combinación con ciclosporina ni con otros inmunosupresores potentes, al no haberse estudiado en profundidad las consecuencias de la aditividad del efecto inmunosupresor.

### **Eficacia (29–31)**

Los datos de eficacia a corto plazo de la monoterapia proceden de 2 estudios pivotaes fase 3 con idéntico diseño (MONO-1(32), MONO-2(33)).(34)

Los datos del mantenimiento de la eficacia de abrocitinib en monoterapia proceden del estudio REGIMEN (35).

Los datos de eficacia comparativos con dupilumab en pacientes con terapia tópica de base, proceden de los estudios COMPARE(34) y DARE (36).

Todos los pacientes que completaron los estudios originales fueron elegibles para participar en el estudio de extensión a largo plazo EXTEND (en marcha)(37).

### **Diseño**

Los estudios MONO-1 (N=387) y MONO-2 (N=391) (de diseño idéntico) fueron ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que evaluaron la eficacia y la seguridad de abrocitinib en monoterapia una vez al día en adultos y adolescentes. Los pacientes se aleatorizaron 2:2:1 a recibir abrocitinib 200mg (n=154 y n=155), abrocitinib 100mg (n=156 y n=158) o placebo (n=77 y n=78), durante 12 semanas. Se estratificó por severidad de la enfermedad (IGA 3 vs. IGA 4) y por edad (<18 vs.  $\geq 18$  años). Se permitió el uso de antihistamínicos orales y emolientes.

El estudio COMPARE (N=837) fue un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego que evaluó la eficacia y la seguridad de abrocitinib en combinación con tratamientos tópicos y de dupilumab en combinación con tratamientos tópicos en adultos. Los pacientes fueron aleatorizados 2:2:2:1 a recibir abrocitinib una vez al día 100mg (n=238), abrocitinib 200mg (n=226), dupilumab 300mg sc cada 2 semanas (n=242) o placebo (n=131) (todas las ramas junto con sus tratamientos tópicos de base) durante un total de 20 semanas (aunque la eficacia con la variable primaria fue medida en la semana 12 y con otras secundarias a la semana 16). A la semana 16 se realizó una posterior aleatorización de los pacientes tratados previamente con

placebo en dos grupos de tratamiento con abrocitinib 100mg y abrocitinib 200mg.

El estudio REGIMEN fue un estudio fase 3, de inducción con retirada aleatorizada, doble ciego y controlado con placebo que evaluó el mantenimiento de la eficacia y seguridad de abrocitinib en monoterapia en pacientes (adolescentes o adultos) respondedores en la fase inicial. Se compuso de 3 fases: 1) fase de inducción de la respuesta, abierta, en la que todos los participantes (N=1233) recibieron abrocitinib 200 mg 1 vez al día por 12 semanas; 2) fase de retirada o mantenimiento, doble ciego, en la que únicamente los pacientes respondedores (N=798) fueron aleatorizados a recibir abrocitinib 100 (n=265), 200 mg (n=266) o placebo (n=267) durante otras 40 semanas; 3) fase de rescate, abierta, en la que los pacientes con pérdida de respuesta que requirieron rescate (n=351) recibieron abrocitinib 200mg y medicaciones tópicas durante 12 semanas.

El estudio DARE (N=727) fue un ensayo fase 3 en adultos, aleatorizado, doble ciego y controlado con dupilumab junto con tratamientos tópicos (n=365) que evaluó la eficacia de abrocitinib 200mg + tratamientos tópicos (n=362).

El estudio EXTEND, que está en marcha, evalúa la eficacia a largo plazo de abrocitinib (en monoterapia o en combinación con tratamientos tópicos) en los pacientes que habían completado los ensayos MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN o DARE (incluye también adolescentes del estudio TEEN). Aquellos que habían sido aleatorizados a abrocitinib a cualquier dosis en alguno de estos ensayos originales continuaron recibiendo la misma dosis de abrocitinib de forma ciega (la asignación del tratamiento se reveló a los investigadores) hasta la semana 92 en que posteriormente se pasaba a un periodo abierto.

#### Población

Se incluyeron pacientes de 12 años o más y  $\geq 40$  kg, con DA moderada-grave (IGA  $\geq 3$ , EASI  $\geq 16$ , BSA  $\geq 10\%$  y NRS  $\geq 4$ ), con respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos tópicos o que habían requerido tratamiento sistémico. Fueron excluidos aquellos con trastornos psiquiátricos mayores, evaluándose especialmente la presencia de cuadros depresivos mayores e intentos o ideaciones suicidas, trombocitopatías, trastornos linfoproliferativos o neoplasia, infecciones crónicas o recientes e inmunodeficiencia.

#### *Características basales*

En los estudios controlados con placebo (MONO-1, MONO-2 y COMPARE) y en el estudio abierto de inducción y retirada aleatorizada (REGIMEN), en todos los brazos de tratamiento, del 41,4% al 51,1% eran mujeres, del 59,3% al 77,8% eran caucásicos, del 15,0% al 33,0% eran asiáticos y del 4,1% al 8,3% eran negros, y la media de edad era de 32,1 a 37,7 años. Se incluyó un total de 134 pacientes de 65 años o más. Entre el 32,2% al 40,8% de los pacientes tenían una puntuación de la IGA al inicio del estudio de 4 (DA grave). El EASI medio al inicio del estudio fue de 28,5 a 30,9, la escala de valoración numérica del prurito máximo (PP-NRS) al inicio del estudio estuvo

entre 7,0 y 7,3 y el DLQI al inicio del estudio fue de 14,4 a 16,0. Del 41,4% al 59,5% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para la DA (aunque la mayoría no biológicos, sólo entre el 4-8% habían recibido dupilumab en los ensayos monoterapia y ninguno en el ensayo en combinación).

#### Variables de resultados

Las variables primarias fueron la respuesta IGA 0 (piel clara) o 1 (casi clara) con una mejoría de  $\geq 2$  puntos desde el basal y la reducción de al menos el 75% del EASI (EASI75) desde el momento basal hasta la semana 12.

Las variables secundarias incluyeron la disminución del picor definido por una mejora de al menos 4 puntos del prurito más intenso diario medido por la escala NRS (PP-NRS4), el cambio en la escala PSAAD (*Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*) y otros resultados reportados por los pacientes como DLQI. Además, en el estudio COMPARE se incluyeron IGA 0/1 y EASI75 en la semana 16.

En la fase de mantenimiento del estudio REGIMEN la variable primaria fue la pérdida de respuesta o brote que requiriera tratamiento de rescate definido como la pérdida de al menos el 50% de la respuesta EASI obtenida en la semana 12 y una puntuación IGA  $\geq 2$  (empeoramiento IGA).

En el estudio DARE las variables primarias fueron el cambio de PP-NSR4 a la semana 2 y la respuesta EASI90 a la semana 4. La variable secundaria fue la respuesta EASI90 a la semana 16.

#### Resultados

Estudios de eficacia a corto plazo: monoterapia de 12 semanas (MONO-1 y -2) y combinación con tratamientos tópicos de 12-16 semanas (COMPARE)

Una proporción significativamente mayor de pacientes (ajustada por multiplicidad) alcanzó los dos criterios de valoración principales de IGA0/1 y/o EASI75 con 100 mg o 200 mg de abrocitinib una vez al día en comparación con placebo en la semana 12 o en la semana 16 ([tablas 1 y 2](#)). Estos hallazgos fueron consistentes en los distintos estratos según edad ( $< 18$  o  $\geq 18$ ) o gravedad basal (moderada o grave) (31).

**Tabla 1. Resultados de eficacia de abrocitinib en monoterapia en la semana 12 (MONO-1 y MONO-2).**

	MONO-1 <sup>d</sup>			MONO-2 <sup>d</sup>		
	Semana 12			Semana 12		
	Abrocitinib en monoterapia		PBO	Abrocitinib en monoterapia		PBO
	200 mg/d N=154	100 mg/d N=15 6		200 mg/d N=155	100 mg/d N=15 8	
	<b>% de pacientes que respondieron (IC del 95%)</b>					
IGA 0 o 1 <sup>a</sup>	43,8 <sup>e</sup> (35,9, 51,7)	23,7 <sup>e</sup> (17,0, 30,4)	7,9 (1,8, 14,0)	38,1 <sup>e</sup> (30,4, 45,7)	28,4 <sup>e</sup> (21,3, 35,5)	9,1 (2,7, 15,5)
EASI-75 <sup>b</sup>	62,7 <sup>e</sup> (55,1, 70,4)	39,7 <sup>e</sup> (32,1, 47,4)	11,8 (4,6, 19,1)	61,0 <sup>e</sup> (53,3, 68,7)	44,5 <sup>e</sup> (36,7, 52,3)	10,4 (3,6, 17,2)
PP-NRS4 <sup>c</sup>	57,2 <sup>e</sup> (48,8, 65,6)	37,7 <sup>e</sup> (29,2, 46,3)	15,3 (6,6, 24,0)	55,3 <sup>e</sup> (47,2, 63,5)	45,2 <sup>e</sup> (37,1, 53,3)	11,5 (4,1, 19,0)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EASI = índice de gravedad y área del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día. a. Los que respondieron a la IGA fueron pacientes con una puntuación IGA de normal (0) o casi normal (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción de  $\geq 2$  puntos con respecto al valor inicial del estudio. b. Los que respondieron al EASI-75 fueron pacientes con una mejoría  $\geq 75\%$  en el EASI desde el inicio del estudio. c. Los que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de  $\geq 4$  puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio. d. Abrocitinib utilizado en monoterapia. e. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo.

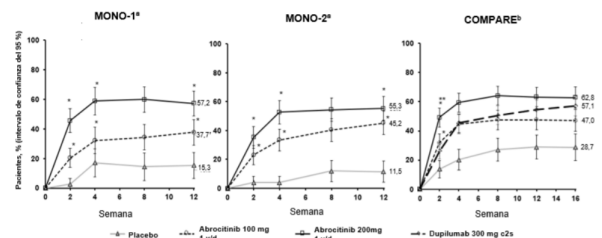
**Tabla 2. Resultados de eficacia de abrocitinib en combinación con tratamiento tópico en las semanas 12 y 16 (COMPARE).**

	COMPARE <sup>d</sup>							
	Semana 12			Semana 16				
	Abrocitinib + tratamiento tópico		PBO + tratamiento	DUP + tratamiento	Abrocitinib + tratamiento tópico		PBO + tratamiento	DUP + tratamiento
	200 mg/d N=2 26	100 mg/d N=2 38	o N=13 1	o N=24 3	200 mg/d N=2 26	100 mg/d N=2 38	o N=13 1	o N=2 43
	<b>% de pacientes que respondieron (IC del 95%)</b>							
IGA 0 o 1 <sup>a</sup>	48,4 <sup>e</sup> (41,8, 55,0)	36,6 <sup>e</sup> (30,4, 42,8)	14,0 (8,0, 19,9)	36,5 (30,4, 42,6)	47,5 <sup>e</sup> (40,9, 54,1)	34,8 <sup>e</sup> (28,6, 40,9)	12,9 (7,0, 18,8)	38,8 (32,5, 45,1)
EASI-75 <sup>b</sup>	70,3 <sup>e</sup> (64,3, 76,4)	58,7 <sup>e</sup> (52,4, 65,0)	27,1 (19,5, 34,8)	58,1 (51,9, 64,3)	71,0 <sup>e</sup> (65,1, 77,0)	60,3 <sup>e</sup> (53,9, 66,6)	30,6 (22,5, 38,8)	65,5 (59,4, 71,6)
PP-NRS4 <sup>c</sup>	63,1 (56,7, 69,6)	47,5 (40,9, 54,1)	28,9 (20,8, 37,0)	54,5 (47,9, 61,0)	62,8 (55,6, 70,0)	47,0 (39,5, 54,6)	28,7 (19,6, 37,9)	57,1 (50,1, 64,2)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; DUP = dupilumab; EASI = índice de gravedad y área del eccema; IGA = evaluación global del investigador; N = número de pacientes aleatorizados; PBO = placebo; PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día. a. Los que respondieron a la IGA fueron pacientes con una puntuación IGA de normal (0) o casi normal (1) (en una escala de 5 puntos) y una reducción de  $\geq 2$  puntos con respecto al valor inicial del estudio. b. Los que respondieron al EASI-75 fueron pacientes con una mejoría  $\geq 75\%$  en el EASI desde el inicio del estudio. c. Los que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de  $\geq 4$  puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio. d. Abrocitinib utilizado en combinación con tratamiento tópico. e. Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo.

En el estudio COMPARE a las 12 semanas se observó una eficacia similar para abrocitinib 100 mg y dupilumab a dosis aprobadas en ficha técnica, mientras que abrocitinib 200mg fue numéricamente superior. Esta superioridad numérica de la dosis de 200 mg no se conservó a partir las 16 semanas debido a que dupilumab en la semana 12 no había alcanzado su techo terapéutico al tener un inicio de acción más lento. No se realizó contraste de hipótesis para la variable primaria entre abrocitinib y dupilumab en el estudio COMPARE, aunque sí para la variable secundaria PP-NRS en la que a dosis de 200mg (no de 100mg) sí demostró superioridad de forma estadísticamente significativa en semana 2. La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría en la puntuación NRS $\geq 4$  (variable secundaria) a lo largo del tiempo en los estudios MONO-1, MONO-2 y COMPARE se muestra en la [Figura 1](#).

**Figura 1. Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación PP-NRS4 a lo largo del tiempo en MONO-1, MONO-2 y COMPARE**



Abreviaturas: PP-NRS = escala de valoración numérica del picor máximo; 1 v/d = una vez al día; c2s = cada 2 semanas. Los pacientes que respondieron a la PP-NRS4 fueron pacientes con una mejoría de  $\geq 4$  puntos en la PP-NRS desde el inicio del estudio. a. Abrocitinib utilizado como monoterapia. b. Abrocitinib utilizado en combinación con tratamiento tópico farmacológico. \* Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a placebo. \*\* Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad frente a dupilumab.

En ambos estudios en monoterapia (MONO-1 y MONO-2) y en el estudio de tratamiento combinado (COMPARE), abrocitinib mejoró los resultados reportados por los pacientes en comparación con placebo a las 12 semanas, incluyendo el prurito (PSAAD), el sueño (SCORAD Sleep), síntomas de DA (medida de eccema orientada al paciente [POEM]), calidad de vida (DLQI) y síntomas de ansiedad y depresión (escala de ansiedad y depresión hospitalaria [HADS]), aunque dichos análisis no se corrigieron con un ajuste por multiplicidad y, por lo tanto, no se muestran.

Ninguna dosis de abrocitinib difirió significativamente de dupilumab con respecto a las comparaciones secundarias en la semana 16 (34).

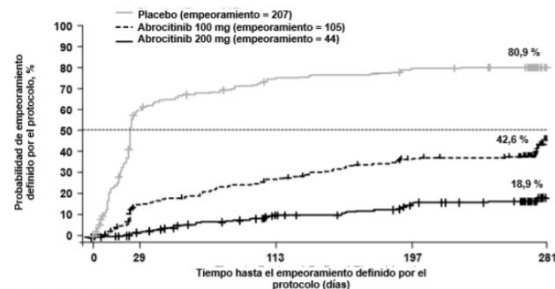
El análisis de los resultados por subgrupos estudiados es consistente con los resultados globales del estudio.

*Mantenimiento de la eficacia a medio plazo: monoterapia de 52 semanas (REGIMEN)*

El 64,7% de los pacientes incluidos (798/1233) que recibieron abrocitinib 200 mg una vez al día en la fase de preinclusión de 12 semanas fueron respondedores y, por tanto, fueron aleatorizados a recibir placebo (267), abrocitinib 100 mg (265) o abrocitinib 200 mg (266).

Durante la fase de mantenimiento (40 semanas), la proporción de pacientes que sufrieron un brote fue menor con abrocitinib 200mg (44/266, 1,5%) y abrocitinib 100mg (105/265, 39,6%) que con placebo (207/267, 77,5%) (Figura 2) y se observó una reducción significativa del riesgo de padecer un brote ( $p < 0.0001$ ) con abrocitinib 200mg (HR 0,10; IC 95% 0,07-0,14) y abrocitinib 100mg (HR 0,27; IC 95% 0,21-0,34) en comparación con placebo. La dosis de 200 mg también presentó menor riesgo de brote en comparación con la de 100 mg (HR 0,36; IC 95% 0,26-0,52)(31).

**Figura 2. Tiempo hasta el brote definido por el protocolo**



Abrocitinib utilizado en monoterapia.  
Brote definido por el protocolo = una pérdida de al menos el 50% de la respuesta EASI en la semana 12 y una puntuación de la IGA de 2 o más.  
Valor p controlado por multiplicidad < 0,0001, 200 mg frente a placebo; 100 mg frente a placebo; 200 mg frente a 100 mg.

Los pacientes que experimentaron pérdida de respuesta o brote (N=351) y entraron en la fase de rescate, procedieron de las ramas placebo (n=204/267; 76,4%), abrocitinib 100mg (n=104/265; 39,2%) y abrocitinib 200mg (n=43/266, 16,2%). Tras recibir rescate con abrocitinib 200mg junto con medicaciones tópicas durante 12 semanas, se consiguieron de nuevo respuestas IGA0/1 en el 81,6%, 58,8% y 36,6% y respuestas EASI75 en el 91,8%, 74,5% y 55%, respectivamente (placebo, 100mg, 200mg).

#### Estudio DARE(36)

El 55% eran varones. Al inicio del estudio se observó una puntuación media  $\pm$  SD EASI de 28,1  $\pm$  11,7, BSA afectada de 42,5%  $\pm$  20,6%, y una puntuación PP-NRS de 7,4  $\pm$  1,6. En comparación con dupilumab, una mayor proporción de pacientes tratados con abrocitinib alcanzó los resultados primarios predefinidos en el diseño del estudio, PP-NRS4 en la semana 2 (172 [48%] de 357, IC del 95%: 43,0–53,4 frente a 93 [26%] de 364, 21,1–30,0; diferencia de 22,6%, 15,8–29,5;  $p < 0,0001$ ), y EASI-90 en la semana 4 (101 [29%] de 354, 23,8–33,2 vs 53 [15%] de 364, 10,9–18,2; diferencia 14,1%, 8,2–20,0;  $p < 0,0001$ ). Además, 194 (54%) de 357 pacientes (49,2–59,5) tratados con abrocitinib alcanzaron el criterio de valoración secundario clave de EASI-90 en la semana 16, en comparación con 151 (42%)

de 360 pacientes (36,8–47,0) en el grupo de dupilumab. Sin embargo, todas las diferencias mencionadas decrecieron con el tiempo, sin encontrarlas en la semana 26 (fin de estudio).

#### Eficacia a largo plazo: estudio EXTEND

La mayoría de los pacientes respondedores a las 12 semanas con cualquiera de las dosis en los ensayos originales mantuvieron la respuesta IGA0/1 (aproximadamente un 60% del grupo de 100 mg y 70% del grupo de 200 mg); y la respuesta EASI-75 (en un 79% y 87%, respectivamente).

Además, entre aquellos que no habían alcanzado respuesta a las 12 semanas en un ensayo original, el 25% y el 29% alcanzaron la respuesta IGA mientras que el 50% y 59% alcanzaron la respuesta EASI75 tras el tratamiento adicional de 12 semanas (24 semanas de tratamiento continuado) con la dosis de 100 y la de 200mg, respectivamente. Los pacientes que alcanzaron una respuesta parcial (IGA=2, enfermedad moderada) en la semana 12 tuvieron más probabilidades de alcanzar el beneficio del tratamiento en la semana 24 que aquellos que no respondieron en la semana 12 (IGA del 39,8% y 35,5% para 100 mg y 200 mg, respectivamente).

Los pacientes que recibieron dupilumab en el estudio COMPARE y posteriormente participaron en EXTEND fueron aleatorizados a 100 mg o 200 mg de abrocitinib una vez al día al entrar en EXTEND. Entre los que no respondieron a dupilumab, una proporción considerable de pacientes alcanzó una respuesta 12 semanas después de cambiar a abrocitinib [34% y 47% para una respuesta IGA0/1, y 68% y 80% para EASI75 con 100 mg una vez al día o 200 mg una vez al día, respectivamente].

#### Evaluaciones por otros organismos

*NICE (National Institute for Health and Care Excellence)(38)*

Lo posicionan tras fracaso de terapia sistémica convencional (con ciclosporina o metotrexato), con el resto de biológicos. Se menciona que no hay datos sobre la eficacia secuencial tras fracaso de otros biológicos y que se requieren más datos de seguridad para determinar el impacto de los inhibidores del JAK en el desarrollo de problemas cardiovasculares y cáncer.

*HAS (Haute Autorité de Santé)(39)*

Opinión favorable de reembolso. Se valora que tiene un beneficio clínico importante y un beneficio añadido respecto a dupilumab menor; por lo que se le posiciona como alternativa a dupilumab y el resto de biológicos (tras fracaso de tratamientos tópicos y tratamiento sistémico con ciclosporina), teniendo en cuenta su peor perfil de seguridad.

*IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (40)*

El resultado de la evaluación del dossier es que presenta un beneficio añadido considerable.

### Seguridad (29–31)

Los datos de seguridad a corto plazo (16 semanas) proceden del análisis integrado de 5 estudios controlados con placebo (N=1540; 608 pacientes con 100 mg una vez al día, 590 pacientes con 200 mg una vez al día y 342 pacientes con placebo) (41).

Las reacciones adversas más frecuentes con abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100mg y placebo (incidencia de  $\geq 2$  %) respectivamente fueron náuseas (dosis dependiente) (14,6% y 6,1% vs 2,0%), nasofaringitis (8,6%, 12,3%, 7,9%), cefalea (7,8%, 5,9% y 3,5%), infecciones respiratorias del tracto superior (5,1%, 6,6% y 5,6%), acné (4,7%, 1,6% y 0%), herpes simple (2,9% y 1,6% y 0,9%), aumento de más de 5 veces el valor superior de la normalidad de creatinfosfoquinasa (2,9% y 2,3% vs 1,5%), vómitos (3,2%, 1,5%, 0,9%) y mareo (2,9%, 1,8%, 0,9%)(41).

Se describen a continuación algunas reacciones adversas de interés.

#### Infecciones

Se notificó con mayor frecuencia infecciones en los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg (34,9% y el 34,8%) respecto a los pacientes tratados con placebo (27,4%), si bien la mayoría fueron leves o moderadas. La tasa de infecciones graves fue de 3,32 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg, 1,12 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg y 1,81 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo. Entre todos los pacientes tratados con abrocitinib, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,18 por 100 pacientes-año tratados con 100 mg y de 2,11 por 100 pacientes-año tratados con 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía

La incidencia de herpes zoster con abrocitinib 200 mg o 100 mg fue 1,2% y 0,6% vs 0% para el placebo; la tasa de incidencia fue mayor en los pacientes con DA grave al inicio del estudio (4,93 por 100 pacientes-año) en comparación con aquellos con DA moderada (2,49 por 100 pacientes-año).

La incidencia de neumonía fue de 0,1% con abrocitinib (cualquier dosis) y 0% con placebo.

#### Aumento de lípidos

La hiperlipemia es un efecto adverso de abrocitinib, pero en el análisis integrado pocos pacientes presentaron eventos relacionados con la hiperlipemia (0,6% y 0,4% vs 0% con placebo). Los cambios en la lipemia se mantienen al final del período del tratamiento, aunque no hubo cambios en la ratio LDL/HDL.

#### Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar

Entre todos los pacientes tratados con abrocitinib, incluido el estudio de extensión a largo plazo EXTEND, la tasa de embolia pulmonar fue de 0,23 por 100 pacientes-año con 200 mg y de 0 por 100 pacientes-año con 100 mg. Las tasas de trombosis venosa profunda fueron idénticas a las de

embolia. La tasa de TVP fue de 0,23 por 100 pacientes-año en el grupo de 200 mg y de 0 por 100 pacientes-año en el grupo de 100 mg.

#### Trombocitopenia y linfopenia

Se notificaron recuentos de plaquetas o linfocitos confirmados de  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1% y 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo.

Abrocitinib produce una disminución en el recuento de plaquetas dosis-dependiente. Los mayores de 65 años presentaron con mayor frecuencia recuentos bajos de plaquetas o linfocitos.

#### Elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)

La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

#### Neoplasias

Se han reportado diagnósticos de neoplasias en los ensayos clínicos con abrocitinib, aunque los datos son insuficientes para determinar una relación entre la exposición y el desarrollo de malignidades. La tasa de incidencia fue de 0,24/100 pacientes-año (IC 95%: 0,07; 0,61) para neoplasias no cutáneas y 0,42/100 pacientes-año (IC 95%: 0,17; 0,86) para cáncer de piel no melanoma, que fueron comparables a la tasa basal en el programa de DA.

#### Desarrollo óseo

Por otra parte, debido a los hallazgos de efectos perjudiciales sobre el desarrollo óseo en estudios preclínicos y las incertidumbres de la relevancia de estos hallazgos en adolescentes en crecimiento, que pueden sugerir un potencial efecto relacionado con la dosis sobre las fracturas [la tasa de fractura en adolescentes en el grupo de 100 mg fue de 0,78 por 100 pacientes/año (2 eventos; IC del 95%: 0,09; 2,80) y en el de 200 mg fue de 1,50 por 100 pacientes/año (6 eventos; IC 95%: 0,55; 3,26)], la indicación se ha restringido a adultos mayores de 18 años.

### Valoración del beneficio clínico

Abrocitinib ha demostrado ser más eficaz que placebo en el tratamiento de la DA en dos EC fase 3 de 12 semanas de duración. La eficacia fue estadísticamente significativa y relevante clínicamente. Esta eficacia es dependiente de la dosis, siendo superior con la dosis de 200 mg.

En La [Tabla 2 del anexo](#) se muestran los resultados de las variables primarias IGA0/1 y EASI75 a las 12 y a las 16 semanas) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para abrocitinib en monoterapia (100 y 200 mg) y dupilumab, en combinación con tratamientos tópicos.

## DISCUSIÓN

El tratamiento sistémico está indicado en la DA moderada-grave cuyas lesiones y/o prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE)(17). En el momento de seleccionar el tratamiento sistémico a administrar, se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto y largo plazo.

Ciclosporina se considera el estándar de tratamiento sistémico de la DA. Ha demostrado superioridad frente a placebo en 5 ECAs (estudios antiguos en los que se incluyó un número limitado de pacientes) con una media de mejora clínica de la gravedad de la DA de entre el 53-95% a corto plazo (10 días a 8 semanas). La evidencia a largo plazo muestra que el riesgo de nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento con ciclosporina es muy alto(20). Por este motivo, además de la limitación de datos a largo plazo y la dificultad de combinación con otros tratamientos, no se recomienda a largo plazo.

Las terapias disponibles en la actualidad no consiguen controlar la enfermedad en un porcentaje considerable de pacientes (22). En aquellos pacientes adultos con DA grave, refractarios a medicación tópica y que presenten respuesta insatisfactoria a ciclosporina A, o en los que el uso de la misma no se considere adecuado por contraindicación o intolerancia, las alternativas terapéuticas autorizadas y con financiación en el SNS son dupilumab y upadacitinib, baricitinib y tralokinumab (23,24).

La eficacia de dupilumab en monoterapia o en combinación con corticoides tópicos ha sido demostrada frente a placebo en 7 ensayos multicéntricos de fase III realizados en adultos y adolescentes con DA de moderada a grave (23,42-47). Los ensayos clínicos pivotaes SOLO-1 y SOLO-2 que compararon una pauta semanal o bisemanal de 300 mg de dupilumab y placebo evaluaron la eficacia de dupilumab en pacientes con dermatitis moderada o grave. A las 16 semanas alrededor del 36-38% de los pacientes tratados con dupilumab cada 2 semanas tuvieron una puntuación IGA 0-1 (frente al 8-10% de los tratados con placebo), y del 44%-51% un EASI 75 (frente al 12-15% de los tratados con placebo). En el ensayo pivotal CHRONOS, que comparó las mismas pautas de tratamiento de dupilumab, pero asociadas a corticoides tópicos, y evaluó la respuesta a las 16 y a las 52 semanas, también se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dupilumab y placebo. A las 52 semanas en los pacientes tratados con dupilumab cada 2 semanas y corticoides tópicos un 36% tuvieron una puntuación IGA 0-1 (frente a un 12,5% de los tratados con placebo y corticoides tópicos), y un 65% un EASI 75 (frente a un 22% de los tratados con placebo y corticoides tópicos) (44).

Tralokinumab, administrado a dosis de 300 mg c2s en monoterapia (ECZTRA 1 y ECZTRA 2), ha demostrado su superioridad frente a placebo en cuanto a la proporción de los pacientes que alcanzaron respuesta IGA de 0 o 1, un EASI 75 y/o una mejora  $\geq 4$  puntos del prurito más intenso diario según PP-NRS hasta la semana 16 y también una respuesta continuada en pacientes con al menos alguna

respuesta (IGA 0/1 o EASI 75) en la semana 16 que continuaron tratamiento en monoterapia con tralokinumab 300mg c2s (56,2%) y tralokinumab 300 mg c4s (50%) hasta la semana 52. Un porcentaje de los pacientes no respondedores en el período inicial de tratamiento (hasta la semana 16) se beneficiaron de un uso continuado (se alcanzó respuesta en un 20% en la variable IGA 0-1 y un 40% en la variable EASI75 en la semana 52), pero asociando tratamiento con corticoides tópicos.

En el ensayo en combinación con CST (ECZTRA 3), tralokinumab 300 mg c2s + CST también mostró superioridad respecto a placebo +CST en la respuesta IGA 0 o 1, EASI 75 y/o una mejora  $\geq 4$  puntos en el prurito más intenso diario según NRS. Además, tralokinumab 300 mg c2s permitió la reducción de un 50% del uso los corticoides tópicos suministrados respecto al grupo placebo.

Upadacitinib, administrado a dosis de 15 y 30 mg una vez al día ha demostrado, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento tópico, su superioridad frente a placebo en cuanto a la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta IGA de 0 o 1, EASI75, o una mejoría de  $\geq 4$  puntos en la NRS del prurito en comparación con placebo en la semana 16 y también una respuesta continuada hasta la semana 52. También ha demostrado mejorar los resultados reportados por los pacientes como la puntuación en la escala de sueño para dermatitis atópica (ADSS), la calidad de vida (DLQI) y los síntomas de ansiedad y depresión (HADS) en la semana 16 en comparación con placebo. Otro aspecto a destacar es la indicación autorizada de upadacitinib en población adolescente de 12 a 17 años de edad, aunque con la limitación del tamaño muestral incluido. Actualmente los menores de 18 años que requieran de tratamiento sistémico sólo disponen como tratamientos autorizados de ciclosporina ( $\geq 16$  años) y, en caso de ineficacia o intolerancia, dupilumab ( $\geq 6$  años).

Baricitinib, administrado a dosis de 2 y 4 mg una vez al día ha demostrado, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento tópico, su superioridad frente a placebo en cuanto a la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta IGA de 0 o 1, EASI75 (ver tabla 2 del anexo), o una mejoría de  $\geq 4$  puntos en la NRS del prurito en la semana 16 y también una respuesta continuada en pacientes con al menos alguna respuesta (IGA 0, 1 o 2) hasta la semana 68. A dosis de 4 mg ha demostrado superioridad en la proporción de respuesta (que alcanzan EASI75, IGA 0-1 o  $\geq 4$  puntos de mejora en NRS) en pacientes con experiencia o contraindicación al tratamiento con ciclosporina. A esa misma dosis también ha demostrado mejorar los resultados reportados por los pacientes como la PP-NRS del prurito, el sueño (ADSS), el dolor de piel (NRS del dolor de piel), la calidad de vida (DLQI) y los síntomas de ansiedad y depresión (HADS) en la semana 16. Tal como expone el EPAR, el inicio del efecto es rápido (es aparente en IGA0/1 y EASI75 entre las 2 y 4 semanas) y es considerado clínicamente relevante.

Abrocitinib, administrado a dosis de 100 y 200 mg al día ha demostrado, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento tópico, su superioridad frente a placebo en

ambas variables coprimarias (IGA y EASI75) (Tabla 2 del anexo) en las semanas 12 y 16. Los resultados muestran una respuesta dosis-dependiente, siendo más eficaz la dosis de 200 mg (de aproximadamente el doble de magnitud) (tabla 2 del anexo). La mayoría de los pacientes (71%) mantuvieron la respuesta en la semana 48. Los resultados de las variables secundarias clave (PP-NRS-4 y PSAAD) apoyan los resultados anteriores y el efecto beneficioso sobre el prurito.

Al igual que el resto de alternativas, abrocitinib puede utilizarse con o sin tratamiento tópico con corticosteroides inhibidores de la calcineurina. En el estudio COMPARE - realizado en pacientes con tratamiento de base con tratamientos tópicos -, tanto dupilumab como abrocitinib 100 y 200 mg, demostraron superioridad frente a placebo. Los resultados de dupilumab y abrocitinib a dosis de 100 mg frente a placebo mostró una eficacia similar, mientras que abrocitinib 200 mg mostró mejores resultados en diferentes variables sobre dupilumab hasta las 12 semanas de tratamiento, pero el mantenimiento de dicha superioridad más allá de esas 12 semanas no se conserva debido a que dupilumab presenta una inducción más lenta y todavía no había alcanzado la meseta en su eficacia. Únicamente la dosis de 200 mg demostró superioridad estadísticamente significativa en la comparación directa con dupilumab respecto a la puntuación en la escala PP-NRS del prurito (variable secundaria) a muy corto plazo (2 semanas) y no se demostró en el resto de variables secundarias. La eficacia de abrocitinib sobre el prurito parece dosis-dependiente y más precoz que con dupilumab. En el estudio DARE de adultos con DA de moderada a grave que recibieron tratamiento tópico concomitante, hubo más pacientes tratados con abrocitinib que con dupilumab que lograron una reducción del picor (PP-NRS4) a las 2 semanas y una mejoría de la piel (EASI-90) a las 4 semanas pero a este efecto fue a corto plazo ya que las diferencias entre los grupos disminuyeron con el tiempo y no se mantienen a las 16 semanas (PP-NRS4) ni a las 26 (EASI-90).

Abrocitinib no se ha comparado directamente frente a ciclosporina A y únicamente se ha comparado frente a dupilumab, en combinación con tratamiento tópico en dos estudios (estudios COMPARE y DARE). En ausencia de comparaciones directas con otros tratamientos sistémicos se han publicado varios metaanálisis en red de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los distintos fármacos inmunosupresores sistémicos en el tratamiento de la DA moderada o grave(48–52), y que han sugerido algunas diferencias de eficacia entre ellos. Sin embargo, los resultados de estos metaanálisis de comparaciones múltiples y efectos indirectos deben interpretarse con precaución y cautela porque existe un gran heterogeneidad entre los diferentes ensayos clínicos debido a diferencias relevantes de la población incluida, de las pautas de dosificación utilizadas, de los procedimientos de evaluación, de la información disponible y seleccionada sobre las medidas o variables de resultados, y del tiempo de seguimiento, entre otros factores, que pueden sesgar los efectos de los tratamientos.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de efectos adversos fueron leve-moderados. Es destacable que muchos efectos adversos fueron dosis-dependientes (p.ej., gastrointestinales y herpes zóster), lo que puede limitar el uso de la dosis de 200 mg (la FT aconseja además el uso de la mínima dosis eficaz). Abrocitinib tiene un perfil de seguridad diferente al de dupilumab y tralokinumab, posiblemente más complejo. Los criterios de exclusión en los ensayos de abrocitinib reflejan las precauciones generales para el uso de inhibidores del JAK (p.ej., con lo que respecta a infecciones, alteraciones hematológicas, reactivación viral y riesgos de tromboembolismo) (29). El tratamiento con cualquier inhibidor de JAK requiere realizar una serie de estudios complementarios antes de su inicio, dirigidos especialmente al cribado de infecciones latentes (por ej., tuberculosis, VHB, VHC, VIH) y posteriormente durante el mismo (monitorización analítica de niveles de lípidos, recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos, hemoglobina y transaminasas hepáticas (a repetir periódicamente durante el seguimiento rutinario del paciente). En este sentido, podrían ser necesarios ajustes o interrupciones transitorias de dosis si existieran interacciones medicamentosas o en función de las toxicidades (p.ej., anemia, linfopenia o neutropenia). Además, se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada-grave y está contraindicado en insuficiencia hepática. Por lo anterior, las guías recomiendan que, en pacientes con alto riesgo de trombosis, infecciones, exposición a tuberculosis o de toxicidad a tratamiento antituberculoso, se priorice el tratamiento con dupilumab o tralokinumab. En general, también se prefieren los inhibidores de IL-13 en caso de insuficiencia renal o hepática moderadas-graves y en caso de riesgo de interacciones farmacológicas(53).

Por otro lado, en base a los hallazgos preclínicos, existen incertidumbres relacionadas con el potencial efecto perjudicial sobre la fisiología ósea y las consecuencias asociadas sobre la formación del tejido óseo y mantenimiento, en particular en el hueso en crecimiento por lo que la indicación actualmente se limita a adultos. Se ha de estudiar más profundamente este potencial problema de seguridad.

Respecto al resto de tratamientos sistémicos autorizados, la seguridad de abrocitinib a medio-largo plazo no está aún establecida. Tampoco se dispone de datos en otras indicaciones (por ej., artritis reumatoide) como con otros inhibidores de JAK. Existen todavía incertidumbres acerca de riesgos de seguridad considerados como efectos de clase de los inhibidores del JAK como miopatías (rabdomiólisis), perforación gastrointestinal y eventos cardiovasculares. Actualmente hay un arbitraje abierto a nivel europeo en el que están en evaluación riesgos como acontecimientos tromboembólicos o desarrollo de neoplasias, lo que puede limitar su uso(54). Por otro lado, aunque abrocitinib había demostrado eficacia también en adolescentes, la indicación fue restringida a adultos dados los hallazgos de seguridad sobre el desarrollo óseo en preclínica (se realizarán estudios a largo plazo dirigidos a resolver esta cuestión en adolescentes).



Algunos estudios han caracterizado la heterogeneidad de la DA, sugiriendo la necesidad de múltiples opciones terapéuticas (55,56). En este sentido, abrocitinib aporta un nuevo mecanismo de acción, junto con otros inhibidores de JAK ya autorizados y financiados, ha mostrado un rápido inicio de acción en el alivio del prurito (53). Su distinto mecanismo de acción también puede evitar los efectos adversos asociados a los anti-IL13 como las queratoconjuntivitis o patologías relacionadas con la eosinofilia (p.ej., neumonitis, miositis o vasculitis) (53).

La administración por vía oral de abrocitinib podría aumentar la conveniencia del tratamiento pero no debe considerarse la base de selección del tratamiento.

En resumen, los resultados parecen mostrar que abrocitinib (como otros inhibidores de JAK) es efectivo en el control sintomático (sobre todo, del prurito) en el corto plazo, y en la reducción de la actividad global de la enfermedad según las escalas IGA y EASI a corto y medio plazo. No obstante, el mantenimiento de la eficacia debe confirmarse más a largo plazo y su eficacia debe valorarse conjuntamente con su perfil de seguridad.

## CONCLUSIÓN

Abrocitinib es un inhibidor de la enzima JAK1, autorizado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Abrocitinib, administrado a dosis de 100 y 200 mg al día ha demostrado, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento tópico, su superioridad frente a placebo en ambas variables coprimarias (IGA y EASI75) (ver tabla 2 del anexo) en las semanas 12 y 16. Los resultados muestran una respuesta dosis-dependiente, siendo más eficaz la dosis de 200 mg. La mayoría de los pacientes (71%) mantuvieron la respuesta en la semana 48. Los resultados de las variables secundarias clave (PP-NRS-4) apoyan los resultados anteriores y el efecto beneficioso sobre el prurito.

No puede establecerse la eficacia relativa frente al estándar, ciclosporina A, ni frente a dupilumab porque en el estudio COMPARE no se realizó contraste de hipótesis entre abrocitinib y dupilumab para las variables principales.

Abrocitinib presenta un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, aunque estas necesidades de seguimiento parecen no diferir sustancialmente de las que precisan habitualmente los pacientes con DA de moderada a severa, si bien ha de dilucidarse su papel en la fisiopatología ósea, ya que a día de hoy existe incertidumbre al respecto. Carece de datos de seguridad a largo plazo. Al presentar un perfil de seguridad distinto al de los inhibidores de la vía de la IL-13 puede ser una alternativa en aquellos pacientes con intolerancia a dupilumab y tralokinumab.

Los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave y respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a ciclosporina son candidatos a tratamiento con inmunosupresores inhibidores de interleucinas (dupilumab

o tralokinumab), o inhibidores selectivos de las enzimas JAK (baricitinib, abrocitinib o upadacitinib). Sin embargo, los inhibidores de interleucinas presentan un perfil de seguridad más favorable que los inhibidores de las enzimas JAK. La información disponible actualmente no permite posicionar entre sí a los distintos inhibidores de la JAK autorizados en esta indicación (48–52).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Cibingo® (abrocitinib), para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, restringida al tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, con EASI  $\geq$  21, PGA  $\geq$  3, afectación mínima del área de superficie corporal (BSA)  $\geq$  10% y refractarios a medicación tópica, que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina con respuesta insatisfactoria, o en los que el uso de ciclosporina esté contraindicado.*

## REFERENCIAS

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 26 de julio de 2021];32(5):657-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/>
2. Jaume ME, Guerra Pérez T. Dermatitis atópica. [citado 26 de julio de 2021]; Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 26 de julio de 2021];139(4):S58-64. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091674917301483/fulltext>
4. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen J, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 26 de julio de 2021];34(12):2717-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205485/>
5. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis

- and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. febrero de 2014 [citado 26 de julio de 2021];70(2):338-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290431/>
6. Jones-Caballero M, F Peñas P. Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología | Actas Dermo-Sifiliográficas. *Actas Dermosifilogr* [Internet]. octubre de 2002 [citado 26 de julio de 2021];93(8):481-9. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-calidad-vida-ii-calidad-vida-articulo-13039104>
  7. Silvestre Salvador J, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2017 [citado 26 de julio de 2021];27(2):78-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28071589/>
  8. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2019 [citado 26 de julio de 2021];15:1393. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28071589/>
  9. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 1 de enero de 2007 [citado 11 de noviembre de 2021];35(1):15-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-sensitization-in-early-age-food-13099090>
  10. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* [Internet]. septiembre de 2005 [citado 26 de julio de 2021];141(9):1123-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172309/>
  11. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, E R, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 26 de julio de 2021];137(1):130-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253344/>
  12. Simpson EL. Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2012 [citado 26 de julio de 2021];1(1):29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253344/>
  13. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer J, Milch W. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. *Hautarzt* [Internet]. agosto de 2009 [citado 26 de julio de 2021];60(8):641-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399379/>
  14. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de febrero de 2013 [citado 26 de julio de 2021];131(2):428-33. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091674912017629/fulltext>
  15. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, et al. Depression, Anxiety, and Dermatologic Quality of Life in Adolescents with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 [citado 26 de julio de 2021];128(3):668. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/>
  16. Sidbury R, Davis D, Cohen D, Cordoro K, Berger T, Bergman J, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 [citado 28 de julio de 2021];71(2):327-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/>
  17. Simpson E, Bruin-Weller M, Flohr C, Arderm-Jones M, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 26 de julio de 2021];77(4):623-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803668/>
  18. Ficha Técnica de ciclosporina.
  19. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010 [citado 28 de julio de 2021];162(3):661-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863501/>
  20. Zachariae H. Long-term Use of Cyclosporine in Dermatology. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de junio de 1996 [citado 28 de julio de 2021];132(6):692-4. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/557839>
  21. Prezzano J, Beck L. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 28 de julio de 2021];35(3):335-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577803/>
  22. Pereyra-Rodríguez JJ, Domínguez-Cruz J, Ruiz-Villaverde R, Silvestre JF, Galán M, Curto L, et al. Drug survival of systemic and biological treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicentre retrospective observational study. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 26 de enero de 2022];184(1):175-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730674/>
  23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. 10 de marzo de 2020 [citado 26 de julio de 2021]; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x22584>

24. Ministerio de Sanidad. PROTOCOLO FARMACOLÓGICO DEL USO DE DUPILUMAB EN LA DERMATITIS ATÓPICA GRAVE EN PACIENTES ADULTOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. 31 de enero de 2020;
25. Ministerio de Sanidad. ACUERDOS DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS. Sesión 217 del 28 de octubre de 2021. [Internet]. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS\\_DE\\_LA\\_CIPM\\_217\\_web.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_217_web.pdf)
26. CHMP. European Assessment report. Tralokinumab (Adtralza®). 2021 [citado 27 de julio de 2021]; Disponible en: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
27. CHMP. European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant). 2020 [citado 27 de julio de 2021]; Disponible en: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
28. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Upadacitinib (Rinvoq®) [Internet]. [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
29. Committee for Medicinal Products for Human. European Public Assessment Report (EPAR). Abrocitinib (Cibinqo®). [citado 18 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>
30. Committee for Medicinal Products for Human Use. Ficha Técnica de abrocitinib (Cibinqo). [citado 18 de enero de 2022]; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_es.pdf)
31. Deeks ED, Duggan S. Abrocitinib: First Approval. Drugs [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 21 de enero de 2022];81(18):2149-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807428/>
32. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) [Internet]. 25 de julio de 2020 [citado 21 de enero de 2022];396(10246):255-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711801/>
33. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 21 de enero de 2022];156(8):863-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492087/>
34. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med [Internet]. 25 de marzo de 2021 [citado 21 de enero de 2022];384(12):1101-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761207/>
35. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 21 de enero de 2022];86(1):104-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416294/>
36. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. Lancet (London, England) [Internet]. julio de 2022 [citado 8 de agosto de 2022];400(10348):273-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35871814/>
37. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 21 de enero de 2022];157(10):1165-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406366/>
38. Overview | Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis | Guidance | NICE [Internet]. [citado 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA814>
39. Haute Autorité de Santé - CIBINQO (abrocitinib) [Internet]. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3325534/fr/cibinqo-abrocitinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325534/fr/cibinqo-abrocitinib)
40. [A22-06] Abrocitinib (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-06.html>
41. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. Am J Clin Dermatol [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 8 de agosto de 2022];22(5):693. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406366/>
42. Simpson E, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck L, Blauvelt A, Cork M, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med [Internet]. 15 de diciembre de 2016 [citado 28 de julio de 2021];375(24):2335-48. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690741/>
43. Worm M, Simpson E, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 28 de julio de 2021];156(2):131-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876900/>
  44. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather J, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 10 de junio de 2017 [citado 28 de julio de 2021];389(10086):2287-303. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478972/>
  45. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith C, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 28 de julio de 2021];178(5):1083-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193016/>
  46. Deleuran M, Thaçi D, Beck L, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 28 de julio de 2021];82(2):377-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31374300/>
  47. Simpson E, Paller A, Siegfried E, Boguniewicz M, Sher L, MJ G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 28 de julio de 2021];156(1):44-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693077/>
  48. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatology* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 25 de agosto de 2021];156(6):659-67. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2765026>
  49. Research - Eczema Therapies [Internet]. 2021 [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://eczematherapies.com/research/>
  50. Silverberg J, Thyssen J, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri J. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 25 de agosto de 2021];35(9):1797-810. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991374/>
  51. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 14 de septiembre de 2020 [citado 11 de noviembre de 2021];2020(9). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013206.pub2/full>
  52. Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Mu Z, et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* [Internet]. 27 de agosto de 2021 [citado 27 de enero de 2022];1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455413/>
  53. Torres T, Gonçalo M, Paiva Lopes MJ, Claro C, Ramos L, Selores M, et al. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients. *Drugs Context* [Internet]. 30 de diciembre de 2021 [citado 27 de enero de 2022];10:1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35035495/>
  54. Review procedue of Janus Kinase inhibitors (JAKi) | European Medicines Agency [Internet]. [citado 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
  55. Czarnowicki T, He H, Krueger J, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 28 de julio de 2021];143(1):1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612663/>
  56. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong P, LF E. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 28 de julio de 2021];36(3):100-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895955/>

## GRUPO DE EXPERTOS

### GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Almudena Ramírez-García.** Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda).

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo de Patología reumática/dermatológica.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Acción Psoriasis, la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Afectados por la Dermatitis Atópica (AADA), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Liga Reumatológica Española (LIRE), y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

<b>CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES</b>							
<b>Nombre</b>	<b>Corticoides sistémicos</b>	<b>Ciclosporina A</b>	<b>Dupilumab (IL-4/13i)</b>	<b>Tralokinumab (IL-13i)</b>	<b>Baricitinib (JAK1/JAK2i)</b>	<b>Upadacitinib (JAK1i)</b>	<b>Abrocitinib (JAK1i)</b>
Presentación	Comprimidos Prednisona 5/10/30 mg	Cápsulas blandas de 25/50/100mg	Dupixent 300mg solución para inyección en jeringa precargada	Tralokinumab 300mg solución para inyección subcutánea	Olumiant 2/4 mg comprimidos recubiertos	Rinvoq 15/30 mg comprimidos de liberación prolongada	Comprimidos de 50/100/200mg
Posología	Dosis depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente (máx. 0,5 mg/kg)	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad)	600 mg al inicio y después 300 mg <b>cada 2 semanas</b>	600 mg al inicio y después 300 mg <b>cada 2 semanas.</b> (puede reducirse la dosis hasta <b>cada 4 semanas</b> en pacientes con control de la enfermedad)	4 mg <b>una vez al día.</b> (reducción dosis a 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado control de la enfermedad, riesgo infeccioso o mayores de 75).	15 mg o 30 mg <b>una vez al día</b> para adultos.  15 mg una vez al día para adolescentes que pesen $\geq 40$ kg.	La dosis de inicio es 200mg <b>una vez al día.</b> (posteriormente se puede modificar según tolerabilidad y eficacia).
Indicación aprobada en FT o no	Aprobada para dermatosis inflamatoria: severa, dermatitis de áreas extensas	DA grave en pacientes candidatos a terapia sistémica (en quienes la terapia convencional es inadecuada o ineficaz (> 16 años))	DA moderada-grave en pacientes ( <b>niños <math>\geq 6</math> años o adultos</b> ) candidatos a terapia sistémica  <i>Otras de interés:</i> Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal	DA moderada-grave en pacientes <b>adultos</b> candidatos a tratamiento sistémico	DA moderada-grave en pacientes <b>adultos</b> candidatos a tratamiento sistémico  <i>Otras de interés:</i> artritis reumatoide	DA de moderada a severa en adultos y <b>adolescentes de <math>\geq 12</math> años</b> que son candidatos para terapia sistémica  <i>Otras de interés:</i> AR, APs, EspA	DA moderada-grave en pacientes <b>adultos</b> candidatos a tratamiento sistémico
Efectos adversos	Úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones.	Infecciones, neoplasias, hipertensión, nefrotoxicidad	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad ocular, herpes oral, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior	Infección de las vías respiratorias superiores (principalmente notificada como resfriado común) y conjuntivitis	Infecciones, herpes simple y herpes zóster, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, CK y lípidos, neutropenia, trombocitosis	Infecciones del tracto respiratorio superior, acné, herpes simple, elevación de CK y cefalea	Náuseas, cefalea, acné, herpes simple, aumento CK, mareos, dolor abdominal, infecciones, trombosis, hiperlipemia, citopenias.
Utilización de recursos	- Administración oral	- Administración oral	-Administración <b>subcutánea</b> -Administración recomendada con corticoides tópicos	-Administración <b>subcutánea</b> -Administración recomendada con corticoides tópicos	- Administración <b>oral.</b> - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración <b>oral.</b> - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración <b>oral</b> - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas
Conveniencia	-Uso solo a corto	-Requiere monitorización	-Necesidad de adiestramiento	-Necesidad de adiestramiento	-Comprimido de administración	-Comprimido de administración	-Comprimido de administración

	plazo en el manejo de las exacerbaciones graves, como tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas -Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento	estrecha de su uso - Uso sólo a corto plazo por potencial nefrotoxicidad irreversible	del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes - Se requiere de la co-administración de corticoides tópicos para respuesta óptima - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales	del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes -Administración recomendada con corticoides tópicos para mayor eficacia - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) - Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13 - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) -Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13	diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) -Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13
Otras características diferenciales	Uso limitado a adultos	Solo dispone de 5 estudios frente a placebo a corto plazo (8 días-10 semanas).	Primer biológico autorizado y comercializado en DA grave.	-No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de tralokinumab en población adolescente	-Primer inhibidor JAK autorizado para DA -No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de baricitinib en población adolescente	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab sin corticoides tópicos	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab

**Tabla 2.** Resultados de eficacia de las variables primarias

<b>Resultados de eficacia de abrocitinib en monoterapia en la semana 12 (MONO-1)</b>						
<b>MONO-1</b>	<b>ABRO 200mg (N=154)</b>	<b>ABRO 100mg (N=156)</b>	<b>Placebo (N=77)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>Resultados principales</b>						
<b>IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/I a las 12 semanas.</b>	67 (43,8%)	37 (23,7%)	6 (7,9%)	ABRO 200mg: 36% (IC95:26%-46%)	p <0.005	ABRO 200mg: 3 (3-4)
				ABRO 100mg: 16% (IC95:7%-25%)		ABRO 100mg: 7 (4-15)
<b>EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 12 semanas.</b>	97 (62,7%)	62 (39,7%)	9 (11,8%)	ABRO 200mg: 51% (IC95:41%-61%)	p <0.005	ABRO 200mg: 2 (2-3)
				ABRO 100mg: 28% (IC95:17%-39%)		ABRO 100mg: 4 (3-6)
<b>Resultados de eficacia de abrocitinib en monoterapia en la semana 12 (MONO-2)</b>						
<b>MONO-2</b>	<b>ABRO 200mg (N=155)</b>	<b>ABRO 100mg (N=158)</b>	<b>Placebo (N=78)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>Resultados principales</b>						
<b>IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/I a las 12 semanas.</b>	59 (38,1%)	45 (28,4%)	7 (9,1%)	ABRO 200mg: 29% (IC95:19%-39%)	p <0.001	ABRO 200mg: 4 (3-6)
				ABRO 100mg: 19% (IC95:10%-28%)		ABRO 100mg: 6 (4-10)
<b>EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 12 semanas.</b>	95 (61%)	70 (44,5%)	8 (10,4%)	ABRO 200mg: 51% (IC95:41%-61%)	p <0.001	ABRO 200mg: 2 (2-3)
				ABRO 100mg: 34% (IC95:24%-44%)		ABRO 100mg: 3 (3-5)
<b>Resultados de eficacia de abrocitinib y dupilumab en combinación con tratamiento tópico frente a placebo en la semana 16* (COMPARE).*</b> Se exponen los datos de eficacia de dos variables secundarias en la semana 16 .						
<b>COMPARE</b>	<b>ABRO 200mg + TT (N=221) ABRO 100mg + TT (N=230)</b>	<b>DUP +TT (N=232)</b>	<b>Placebo + TT (N=124)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>Resultados principales</b>						
<b>IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/I a las 16 semanas.</b>	105 (47,5%)	90 (38,8%)	16 (12,9%)	ABRO 200mg: 35% (IC95:26,3%-43,7%)	p <0.001	ABRO 200mg: 3 (3-4)
	/			ABRO 100mg: 22,1% (IC95:13,7%-30,5%)		ABRO 100mg: 5 (4-8)
	80 (34,8%)			DUP: 25,6% (IC95:17,1%-34,1%)		DUP: 4 (3-6)
<b>EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.</b>	157 (71%)/	152 (65,5%)	38 (30,6%)	ABRO 200mg: 40,4% (IC95:30,4%-50,4%)	p <0.001	ABRO 200mg: 3 (2-3)
	138 (60,3%)			ABRO 100mg: 29,7% (IC95:19,5%-39,9%)		ABRO 100mg: 4 (3-5)
				DUP: 34,7% (IC95:24,6%-44,8%)		DUP: 3 (4-10)



<b>Resultados de eficacia de abrocitinib frente a dupilumab en combinación con tratamiento tópico en la semana 12 (COMPARE). Se exponen los datos de eficacia de las variables primarias en la semana 12 .</b>						
<b>COMPARE</b>	<b>ABRO 200mg + TT (N=219)</b> <b>ABRO 100mg + TT (N=235)</b>	<b>DUP +TT (N=241)</b>	<b>Placebo + TT (N=129)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>Resultados principales</b>						
<b>IGA de 0 o 1,</b> % de pacientes con IGA 0/1 a las 12 semanas.	106 (48,4%)/ 86 (36,6%)	88 (36,5%)	18 (14,0%)	ABRO 200mg: 34,8% (IC95:26,1%-43,5%) ABRO 100mg: 23,1% (IC95:14,7%-31,4%)	p < 0.001	ABRO 200mg: 3 (3-4) ABRO 100mg: 5 (4-7)
				DUP: 22,5% (IC95:14,2%-30,9%)		DUP: 5 (4-8)
<b>EASI-75,</b> % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 12 semanas.	154 (70,3%)/ 138 (58,7%)	140 (58,1%)	35 (27,1%)	ABRO 200mg: 43,2% (IC95:33,7%-52,7%) ABRO 100mg: 31,9% (IC95:22,2%-41,6%)	p < 0.001	ABRO 200mg: 3 (2-3) ABRO 100mg: 4 (3-5)
				DUP: 30,9% (IC95:21,2%-40,6%)		DUP: 4 (3-5)