

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-175/V1/18092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación, con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

## Introducción

El término espondiloartritis axial (EspAax) define una enfermedad crónica inflamatoria con afectación predominante de articulaciones sacroilíacas y del esqueleto axial. La EspAax se clasifica en dos subtipos: la espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r), tradicionalmente conocida como espondilitis anquilosante (EA) y la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)<sup>1,2,3,4</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la EspAax se caracterizan por dolor lumbar predominantemente nocturno, rigidez matutina y función física deteriorada. También puede producirse dolor en pared torácica, afectación de articulaciones periféricas y entesitis, así como manifestaciones extra-musculoesqueléticas como uveítis anterior, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal. Las formas silentes de inflamación microscópica del intestino se evidencian en cerca del 60% de los pacientes con EspAax. Además, estos pacientes presentan comorbilidades relevantes relacionadas fundamentalmente con el riesgo cardiovascular, hipertensión y dislipidemia<sup>5,6,7</sup>.

El diagnóstico de EA, el subtipo más frecuente de EspAax, requiere la presencia de sacroilitis radiográfica. Sin embargo, está bien establecido que los pacientes con EspAax que no cumplen con los criterios radiográficos de sacroilitis (criterios modificados de Nueva York<sup>8</sup>), denominada EspAax-nr, pueden experimentar una carga significativa de la enfermedad que es comparable a los pacientes con EA bien definida. La carga de la enfermedad de la EspAax es comparable a la ocasionada por la artritis reumatoide<sup>9</sup>. El deterioro progresivo y el dolor, hace recomendable el seguimiento del estado emocional del paciente.

El subtipo EspAax-nr se puede identificar por la presencia de las características clínicas de EspAax combinado con evidencia de hallazgos en pruebas de imagen (sacroilitis activa vista en resonancia magnética [RM]) o positividad de HLA-B27<sup>10</sup>.

La prevalencia de EspAax (EA y formas no-radiográficas) se estima que está entre 0,3% y 0,8%. La prevalencia de EA en la población europea es del 0,1-0,5% de la población. La EA es más frecuente en varones (ratio hombres/mujeres 2-3:1) y la franja de edad donde se diagnostican la mayoría de los pacientes es entre los 30 y 45 años de edad. Sin embargo, la EspAax-nr es algo más frecuente en mujeres, aunque tiende a ser más grave en varones<sup>11,12</sup>.

El abordaje terapéutico tiene como principal objetivo maximizar la calidad de vida del paciente mediante, el control de los síntomas y la inflamación, la prevención del daño estructural progresivo, la preservación / normalización de la función y la participación social.

Dicho abordaje se basa en la terapia física y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como primera línea de tratamiento<sup>13</sup>.

Dentro del tratamiento farmacológico, los AINE son eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes, mientras que los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales, no biológicos, (FAMEc) no son eficaces en EspAx salvo para tratar las manifestaciones periféricas o extra-musculoesqueléticas. Con respecto al uso de FAME biológicos (FAMEb), la incorporación de los inhibidores del TNF $\alpha$  (antiTNF $\alpha$ ) en el tratamiento de la EspAx supuso un punto de inflexión, ya que han demostrado eficacia en todas las manifestaciones de la enfermedad. A este grupo de FAMEb, en el 2015 y 2016 se sumaron secukinumab<sup>14</sup> e ixekizumab<sup>15</sup>, respectivamente, ambos inhibidores de IL-17, los cuales han demostrado eficacia y seguridad en las distintas manifestaciones de la EspAax. En la actualidad, se recomienda iniciar tratamiento con FAMEb en aquellos pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional. En Europa, numerosos fármacos antiTNF $\alpha$  (adalimumab<sup>16</sup>, certolizumab pegol<sup>17</sup>, etanercept<sup>18</sup> y golimumab<sup>19</sup>) están autorizados para el tratamiento de la EspAax-nr con signos objetivos de inflamación.

Las diferentes alternativas terapéuticas se muestran en la tabla 1 del anexo.

## Upadacitinib (Rinvoq®)<sup>20</sup>

Upadacitinib (UPA) está indicado para el tratamiento de la EspAax-nr activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos AINE. UPA también está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR)

activa, en artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), en dermatitis atópica (DA), en colitis ulcerosa (CU) y en enfermedad de Crohn (EC)<sup>20</sup>.

La dosis recomendada de UPA en EspAax-nr es de 15 mg una vez al día (QD) por vía oral, con o sin alimentos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con EspAax que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

UPA está disponible en comprimidos de liberación prolongada, que no se deben partir, triturar o masticar.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), pacientes con tuberculosis activa o infecciones graves y activas (incluyendo infecciones localizadas), así como en el embarazo y durante la lactancia.

## Farmacología<sup>20</sup>

UPA es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas Janus (JAK), enzimas que transducen señales intracelulares involucradas en una amplia gama de procesos celulares como la inflamación, la hematopoyesis y la función inmune. UPA inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune.

## Eficacia<sup>21,22,23</sup>

La eficacia y seguridad de UPA en el tratamiento de la EspAax-nr activa, en pacientes adultos con respuesta inadecuada a al menos 2 AINE, intolerancia o contraindicación para AINE, se evaluó en el ensayo clínico SELECT-AXIS 2. Se trata de un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo. El ensayo clínico comprende 35 días de selección, 52 semanas doble ciego, 52 semanas con un periodo abierto y una visita de seguimiento a los 30 días.

El mismo protocolo fue utilizado en 2 estudios independientes con aleatorización, recopilación de datos, análisis e informes realizados de forma independiente. El estudio 1 se realizó en adultos con espondiloartritis axial activa (EspAax), la EA, incluidos los que responden inadecuadamente a FAMEb. El estudio 2 se centró en adultos con EspAax-nr activa, en lo sucesivo, los datos expuestos en este informe son aquellos correspondientes al estudio 2.

Los principales objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de UPA frente a placebo, en un periodo doble ciego, en la reducción de síntomas y signos y síntomas en adultos con EspAax-nr activa, evaluar la eficacia y seguridad de UPA en un periodo abierto extendido en aquellos que completaron el periodo doble ciego, y evaluar el mantenimiento del control de la enfermedad tras la retirada de UPA.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Mayor de 18 años, con diagnóstico clínico de EspAax-nr y que cumplen los criterios de clasificación ASAS 2009<sup>24</sup> y no cumplen los criterios modificados de New York de 1984 para la EA<sup>8</sup>.
- Los pacientes debían presentar signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) (definido como > límite superior normal) o sacroilitis en imagen por resonancia magnética (RM), y sin evidencia radiográfica definitiva de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas o ambos.

Otros criterios de inclusión adicionales fueron: tener una puntuación  $\geq 4$  en el índice de actividad de la enfermedad Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)<sup>25</sup>; y en la puntuación total del dolor lumbar  $\geq 4$  según una Escala de Valoración Numérica (NRS) (ambos índices tienen una escala del 0 al 10), tanto en las visitas de selección como la de inicio; y tener una respuesta insuficiente a al menos 2 AINE durante un período de al menos 4 semanas en total a las dosis máximas recomendadas o toleradas, o tener intolerancia o contraindicación para los AINE.

No se permitió la participación de pacientes expuestos previamente a algún inhibidor de quinasas Janus (JAK). Sin embargo, se permitió la inclusión de pacientes con tratamiento previo con un FAMEb (tanto los inhibidores de TNF como IL-17) cuando el motivo de suspensión fue falta de respuesta o intolerancia, existiendo un periodo de lavado. Su representación osciló entre el 20% y 35%).

Los tratamientos concomitantes con FAME sintéticos convencionales, corticoides orales y AINE fueron permitidos.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron el criterio de respuesta ASAS40, de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis<sup>26</sup>, en la semana 14, definido como al menos una mejora del 40% y una mejora absoluta  $\geq 2$  unidades (en una escala de 0 a 10) desde el inicio en al menos 3 de los 4 siguientes dominios:

- Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente.
- Dolor: evaluación del paciente en la puntuación total del dolor lumbar.
- Función física: índice funcional BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

- Rigidez matutina: medida por el índice de actividad BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)<sup>25</sup>

Las principales variables secundarias, controladas por multiplicidad, en la semana 14, fueron: cambios desde el inicio en el índice de actividad Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score (ASDAS); basada en la proteína c reactiva, sacroilitis por RM [índice SPARCC]); la proporción de pacientes con una mejora del 50% en el índice BASDAI e inactividad según el índice ASDAS; cambios desde el inicio en la evaluación del paciente en la puntuación total del dolor lumbar y dolor lumbar nocturno; la proporción de pacientes con baja actividad de la enfermedad según ASDAS y remisión parcial ASAS; cambios, desde el inicio, en los índices BASFI, ASQoL, ASAS-HI; proporción de pacientes con una mejoría del 20% en ASAS; y cambios desde el inicio el índice metrológico BASMI y en el índice entesitis MASES (ver abreviaturas).

Se incluyeron 313 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a recibir UPA 15 mg por vía oral QD (n=156) o placebo por vía oral QD (n=157) durante 52 semanas. En la semana 52, aquellos pacientes asignados al brazo placebo podían cruzar al brazo UPA 15 mg QD, comenzando en esta semana el periodo de extensión abierto (OLE), con una duración de otras 52 semanas. En este OLE, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de UPA 15 mg QD en aquellos sujetos que completaron la fase doble ciego. En la semana 104, aquellos sujetos que alcanzaron los criterios de remisión del protocolo fueron elegibles para incluirse en el periodo abierto de remisión-retirada de UPA que finalizó en la semana 152. Aquellos sujetos que no cumplían con los criterios de remisión completaron el estudio tras una visita de seguimiento a los 30 días.

La aleatorización fue estratificada por la presencia de sacroilitis por RM, por los niveles de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP, por sus siglas en inglés), y por la exposición previa a FAMEb (al menos un 20% pero sin exceder el 35% de los sujetos con exposición previa a FAMEb fueron incluidos en el estudio).

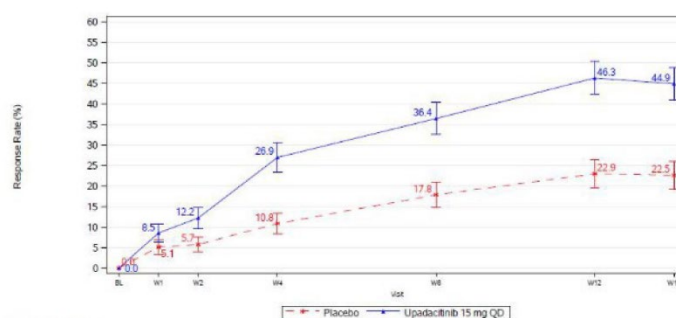
Respecto a las características de la población y de la enfermedad, estuvieron en general equilibradas. Hubo una mayor representación de mujeres (58,5%), la raza blanca fue la mayoritaria (83,4%). La edad media fue de 42,1 años, solo un 2,9% tenía  $\geq 65$  años, el IMC medio era de 28. La mediana de tiempo desde la aparición de síntomas EspAax-nr fue de 6,9 años, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 2,4 años. Un 59,2% de los pacientes presentaban HLA-27 positivo, un 59% tenía niveles elevados de PCR, se detectó sacroilitis por RM en un 44%, y un 32,9% habían sido tratados previamente con FAMEb. Todos los sujetos habían recibido al menos un AINE, y un 98,4% al menos 2 AINE.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis del fármaco del estudio, este incluyó a 313 participantes (157 en el brazo placebo y 156 en el brazo de UPA). A fecha de corte de datos, un 95,5% de los sujetos del

grupo de placebo y un 92,9% del grupo de UPA habían completado el periodo de 14 semanas. Las principales causas interrupción del tratamiento fueron acontecimientos adversos (AA) grupo de UPA (4 [3%] de 156 pacientes) y falta de eficacia en el grupo placebo (3 [2%] de 157 pacientes).

Los principales resultados de eficacia del estudio se muestran en la tabla 2 del anexo. Las tasas de respuesta ASAS40 en la semana 14 fueron del 44,9 y 22,5% para UPA y placebo respectivamente (diferencia de respuesta 22,2%, [IC 95%: 12-32];  $p < 0,0001$ ). Una mayor proporción de sujetos en el grupo de UPA alcanzó de manera consistente ASAS40, en comparación con el grupo de placebo desde la semana 2 en adelante (Figura 1).

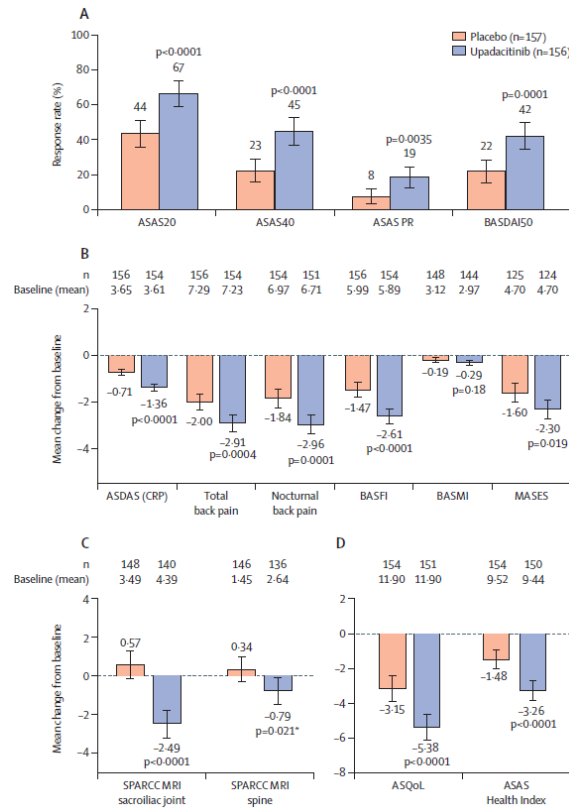
**Figura 1.** Respuesta ASAS40 en el estudio SELECT-AXIS 2 hasta la semana 14.



En cuanto a las variables secundarias controladas por multiplicidad, se alcanzó significancia estadística en las 12 primeras de un total de 14. En el análisis de las 4 primeras variables secundarias se observó que el ASDAS-PCR fue de -1,36 y -0,71 en el grupo UPA y placebo respectivamente; SPARCC en RM de articulaciones sacroilíacas -2,49 y 0,57 respectivamente; BASDAI50 del 42,3 y 22,1% respectivamente; y la proporción de pacientes con enfermedad inactiva para ASDAS de 14,1 y 5,2% respectivamente. Ver tabla 2 del anexo para más detalles de todas las variables secundarias del estudio y resultados.

La figura 2 muestra los resultados para la variable principal y las principales variables secundarias en la semana 14.

**Figura 2.** Análisis de la variable principal y secundarias controlados por multiplicidad en la semana 14.



(A) Based on non-responder imputation incorporating multiple imputation analysis. (B) Multiplicity-controlled key secondary endpoints; ANCOVA analysis based on observed data for BASMI; MMRM analysis based on observed data for other endpoints; MASES was assessed in patients with baseline enthesitis. (C) Based on ANCOVA analysis; SPARCC MRI was assessed in patients with available baseline data up to 3 days after the first dose of study drug and available week 14 data up to the first dose of study drug in the open-label period. (D) Based on MMRM analysis. All endpoints were multiplicity controlled and sequentially tested (appendix p 10), except for SPARCC MRI spine score. Error bars show 95% CIs. MASES was not tested as part of the multiplicity-controlled test since BASMI did not meet statistical significance; only the nominal p value is presented, nominal p<0.05. ASAS20=Assessment of SpondyloArthritis international Society 20 response. ASAS40=Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 response. ASAS PR=Assessment of SpondyloArthritis international Society partial remission. ASDAS (CRP)=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reactive protein. ASQoL=Ankylosing Spondylitis Quality of Life Score. BASDAI50=at least 50% improvement from baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score. MMRM=mixed-effect model for repeated measures. SPARCC=Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. \*Nominal p=0.021

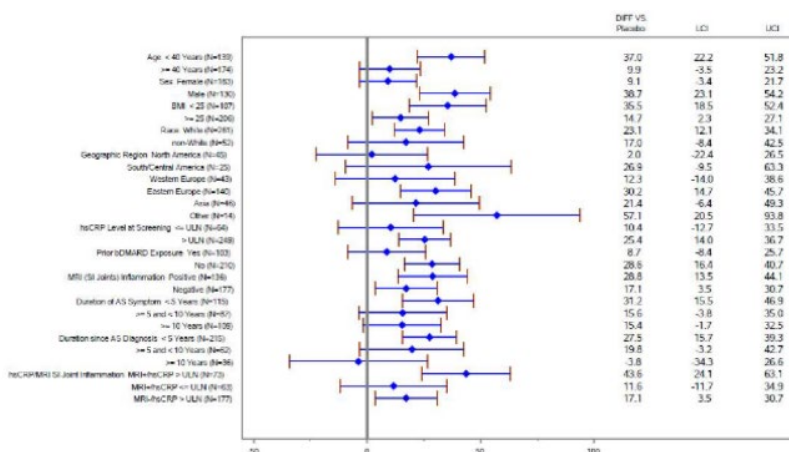
## Análisis de subgrupos

En la figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos pre-especificados de la tasa de respuesta ASAS40 en la semana 14, en el que se observa una respuesta similar en la variable principal de eficacia en los distintos subgrupos. La mayoría de las covariables de los subgrupos no fueron factores de estratificación en la aleatorización y hubo desequilibrios en las características iniciales demográficas y clínicas relevantes entre los pacientes de cada brazo dentro de los distintos subgrupos. Para tener en cuenta los efectos de confusión de estos desequilibrios, se realizó una regresión logística para la respuesta ASAS40 en la semana 14 ajustando los factores de referencia más influyentes (sexo, IMC y estado HLA-B27). El Titular de la autorización de comercialización (TAC) aportó



un nuevo análisis que mostró efectos del tratamiento uniformes en todos los subgrupos a favor de UPA frente a placebo.

**Figura 3.** Forest Plot del análisis de subgrupos de la tasa de respuesta ASAS40 en la semana 14.



### Eficacia a largo plazo

El TAC, además de los datos del estudio pivotal hasta la semana 14, presentó los datos acumulados durante 2 años del estudio M16-098 (SELECT-AXIS 1) como datos de apoyo de eficacia y seguridad<sup>27</sup>. En el estudio SELECT-AXIS 1 la población de estudio padecía EA, se observó que los beneficios de UPA en la mejora de las respuestas clínicas, la actividad de la enfermedad, el dolor, la función, la calidad de vida y la inflamación por RM pueden mantenerse a largo plazo. La EA y la EspAax-nr forman parte del mismo espectro de EspAax y comparten características epidemiológicas, genéticas y clínicas comunes, incluida una carga de enfermedad similar, una respuesta similar al tratamiento y pautas de tratamiento comunes. Por lo tanto, los datos de eficacia a largo plazo de 2 años del estudio SELECT-AXIS 1 en pacientes con EA sin tratamiento previo con FAMEb se pueden utilizar como información complementaria para respaldar el beneficio a largo plazo de UPA en el tratamiento de pacientes con EspAax-nr activa. En el estudio SELECT-AXIS 1 hubo una mejora en los sujetos que recibieron UPA 15 mg QD en ambos períodos de estudio, que se mantuvo desde la semana 14 hasta la semana 104 en todas las variables de respuesta clínica; además los sujetos que cambiaron de placebo en el período controlado con placebo a UPA en la semana 14 mejoraron rápidamente y mantuvieron la respuesta hasta la semana 104. De 187 pacientes aleatorizados, 144 pacientes (77%) completaron la semana 104. Entre los pacientes que recibieron UPA de manera continua, el 85,9 % (observado) y el 65,6 % (datos imputados de no respondedores) lograron la respuesta ASAS40 en la semana 104. De manera similar se observó que se alcanzó respuestas ASAS40 entre los pacientes que cambiaron de placebo a UPA (88,7% y 63,8%, respectivamente).



En el reciente congreso europeo EULAR se presentó los datos del estudio SELECT-AXIS 2 a 52 semanas de seguimiento. Los datos presentados están en línea con los actualmente publicados hasta la semana 14, si bien, hay que esperar a su revisión por pares y su posterior publicación para confirmarlos.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación del estudio es la ausencia de control activo en el ensayo clínico. El comparador utilizado fue placebo, pero la administración de placebo no es una alternativa real de tratamiento en pacientes con EspAax-nr activa que no han respondido a una primera línea de tratamiento. Hubiera sido deseable el uso como comparador de alguna alternativa actualmente autorizadas y utilizada en la práctica clínica. La falta de datos comparativos directos con otros fármacos autorizados para la misma indicación, es una limitación que dificulta la contextualización de los resultados frente a las alternativas terapéuticas actualmente disponibles.

Existe también una limitación respecto a la magnitud de la eficacia a largo plazo de UPA en la EspAax-nr, los datos publicados son de solo 14 semanas. Del mismo modo tampoco se disponen de datos de seguridad más allá de la semana 14, si bien, tanto para la eficacia como la seguridad a largo plazo se podrían extrapolar los datos hasta la semana 104 publicados para UPA en EA del estudio SELECT-AXIS 1.

El ensayo SELECT-AXIS 2 no se diseñó para dar respuesta a cuestiones que se plantean en práctica clínica, como la posibilidad de reducir la dosis.

La estimación del tamaño fue apropiada y los criterios de inclusión y exclusión reflejan adecuadamente la población prevista para la indicación. El criterio de valoración principal ASAS40 se considera el criterio de respuesta ASAS más relevante en las Directrices actuales de la EMA. El estudio tiene, además, múltiples criterios de valoración secundarios claves controlados por multiplicidad que evalúan no solo las características sintomáticas, sino también la movilidad espinal (BASMI), la inflamación en RM a nivel de la columna (SPARCC), la entesitis (MASES) y la calidad de vida (ASQoL).

## Evaluaciones por otros organismos

NICE: Upadacitinib se recomienda como una opción para el tratamiento de la espondiloartritis axial activa no radiográfica con signos objetivos de inflamación (mostrado por proteína C reactiva elevada o resonancia magnética) que no se controla lo suficientemente bien con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en adultos. Se recomienda solo si los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa no son adecuados o no controlan la condición lo suficientemente bien. Se puede continuar el

tratamiento si tras una evaluación a las 16 semanas, si existe una evidencia clara de respuesta clínica definida como una reducción del 50% del índice BASDAI o por 2 o más unidades, y reducción de  $\geq 2$  cm en VAS<sup>28</sup>.

## Seguridad<sup>21,22,23</sup>

Los datos de seguridad disponibles para el análisis son los de la fecha de corte (26 de agosto de 2021): incluye datos de todos los pacientes hasta la semana 14 y datos de los pacientes que completaron 52 semanas de tratamiento.

Solo 114 pacientes han estado expuestos durante más de 6 meses y 35 pacientes durante más de 12 meses. El informe final se espera para 2026. Por esta razón, como apoyo a la seguridad a largo plazo se incluyen datos del estudio SELECT-AXIS 1, que se hizo en pacientes con EA activa, que recibieron 15 mg de UPA diarios durante 2 años. Dadas la conocida similitud entre EA y EspAax-nr, se considera aceptable. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EspAax activa tratados con UPA 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR, siendo los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes: infecciones, principalmente infecciones respiratorias de vías altas y herpes zoster, alteraciones hematológicas (neutropenia, anemia), hepatotoxicidad por aumento de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas (ALT y AST) e incremento de enzimas musculares (CPK), alteraciones de la función renal (aumento de creatinina), síntomas gastrointestinales, cambios en el peso y alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia), en concordancia con los riesgos ya conocidos de los fármacos inhibidores de las JAKs.

No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

En la fecha de corte de 26 de agosto de 2021 del estudio pivotal SELECT-AXIS 2, un total de 187 sujetos recibieron al menos una dosis de UPA, con una exposición media de 227,8 días.

En la semana 14, el porcentaje de sujetos con AA relacionados con el medicamento en estudio fue 19,1 y 18,6% en el grupo placebo y UPA respectivamente; los AA graves se produjeron en un 1,9 y 5,1% de los sujetos de los grupos placebo y UPA respectivamente y los AA que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron un 1,3 y 2,6% de los sujetos de los grupos placebo y UPA respectivamente.

Los AA más frecuentes, notificados por  $\geq 5\%$  de los sujetos en el grupo de UPA, fueron: infecciones, alteraciones gastrointestinales, alteraciones del sistema nervioso, alteraciones musculo esqueléticas y de tejido conjuntivo, y alteraciones dérmicas.

Se observaron con más frecuencia en el grupo UPA dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, diarrea y neutropenia.

Se notificó un caso de uveítis con UPA en un paciente que tenía antecedentes, no necesitó tratamiento específico para la uveítis y pudo continuar con el fármaco de estudio. En la semana 52 el número de AA relacionado con el medicamento en estudio por cada 100 pacientes y año (E/100 PA) fue 48,5 y 77,2 para los grupos placebo y UPA respectivamente; en el caso de AA graves por cada 100 pacientes y año fue 9,9 y 11,3 para los grupos placebo y UPA respectivamente; los AA que condujeron a la interrupción del tratamiento por cada 100 pacientes y año fueron 3,6 y 8,5 para los grupos placebo y UPA respectivamente.

No hubo muertes en ninguno de los grupos del estudio.

Los AA graves para los pacientes en el grupo de upadacitinib fueron pielonefritis, artrosis de rodilla y neumonía por COVID-19. ambos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo subyacentes.

Hasta la semana 52, la tasa de AA de especial interés fue similar en ambos grupos de tratamiento: 5,7 E/100 PY en el grupo de upadacitinib y 5,4 E/100 PY en el grupo de placebo.

Respecto a los AA de especial interés (AAEI), se trató de detectar AA relacionados con las notificaciones de seguridad de los inhibidores JAK y las que se encontraron a lo largo del desarrollo de UPA en AR.

Hasta la semana 14, una notable mayor proporción de sujetos del grupo de UPA notificaron neutropenia comparado con los sujetos del grupo placebo (3,2 vs. 0% respectivamente).

Hasta la semana 52, los AAEI de neutropenia (8,5 E/100 PA), alteraciones hepáticas (incremento de AST y ALT) (7,5 E/100 PA), infecciones graves (1,9 E/100 PA), anemia (0,9 E/100 PA) y herpes zoster (3,8 E/100 PA) fueron numéricamente mayores en el grupo de UPA comparado con placebo.

Respecto a las alteraciones de laboratorio, en la semana 14 del estudio pivotal se observó que los sujetos del grupo de UPA respecto del grupo placebo tenían un aumento de los lípidos respecto a su nivel basal (HDL-C, LDL-C, colesterol total), el incremento de LDL-C se observó hasta la semana 4 y se estabilizó en la semana 8 hasta la 14. Sin embargo, las ratios HDL/LDL se mantuvieron sin cambios en ambos grupos. Del mismo modo, en la semana 14, se observó que los sujetos del grupo de UPA tuvieron un ligero incremento de la creatinina sérica respecto de su nivel basal y comparado con los sujetos del grupo placebo. Las alteraciones de laboratorio observadas fueron transitorias y generalmente clínicamente no significativas.

El análisis de los datos de seguridad del estudio pivotal no reveló ningún incremento de riesgo de AA basado en la edad, sexo, IMC o raza.

El estudio SELECT-AXIS 1 fue presentado por el TAC para apoyar con datos de seguridad de hasta 2 años de duración y demostrar la seguridad de UPA a largo plazo en los pacientes de EspAax-nr. Este estudio aporta datos de 182 sujetos con EA activa que recibieron  $\geq 1$  dosis de 15 mg de UPA QD, lo que representa una exposición de 237,6 años-paciente. Según el TAC, no se identificaron nuevos riesgos de seguridad en comparación con los datos anteriores de UPA. En el período controlado con placebo, la cantidad de sujetos con AA graves y AA que llevaron a la interrupción fueron comparables entre los grupos de placebo y UPA, y no hubo muertes hasta la fecha corte de los datos (31 de enero de 2020).

No hubo evidencia de una mayor tasa de AAEI en comparación con los informados previamente en la población con AR.

## Valoración del beneficio clínico

UPA 15 mg QD es el primer inhibidor de JAK autorizado en el tratamiento de la EspAax-nr activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a fármacos AINE ha mostrado una eficacia superior a placebo en la variable principal de eficacia ASAS40 en la semana 14, estadísticamente significativa (44,9% vs. 22,5%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ), con un inicio rápido del efecto y evidente desde la segunda semana de tratamiento. UPA también demostró mejorar significativamente otras variables relacionadas con la actividad de la enfermedad (ASDAS-PCR, sacroilitis por RM (SPARCC), BASDAI50, remisión parcial ASAS, mejoría en el dolor lumbar, función física (BASFI). Sin embargo, la magnitud del beneficio de UPA en el tratamiento de la EspAax-nr activa respecto a otros fármacos en esta indicación es difícil de determinar porque no existen comparaciones directas con FAMEb: anti-TNF o inhibidores de la IL-17A. En la actualidad, los datos de seguridad a largo plazo con UPA en EspAax-nr son limitados y el impacto en la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con eventos cardiovasculares recientes ( $< 6$  meses) no ha sido determinado.

## Discusión

A través del estudio SELECT-AXIS 2 de fase 3, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, UPA 15 mg QD ha mostrado una eficacia superior a placebo en la variable principal de eficacia (ASAS40), en la semana 14, estadísticamente significativa (44,9% vs. 22,5%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue de 22,2% (IC95%: 12,1 a 32,3) y se observa ya en la segunda semana. Los resultados de 12 de las 14 variables secundarias de eficacia apoyaron los resultados de la variable principal, UPA comparado con placebo mostró mejoras en otras variables relacionadas con la actividad

de la enfermedad, ASDAS-PCR, sacroilitis por RM (SPARCC), BASDAI50, remisión parcial ASAS, mejoría en el dolor lumbar, y función física (BASFI). El TAC ha presentado los datos del estudio SELECT-AXIS 1 como apoyo respecto al mantenimiento de la eficacia a largo plazo. Este estudio SELECT-AXIS 1 fue el estudio pivotal aportado para solicitar la autorización de comercialización de UPA en el tratamiento de la EA, enfermedad que tiene características epidemiológicas, genéticas y clínicas comunes con la EspAax-nr.

Aunque desde el punto de vista metodológico el placebo se considera un comparador aceptable, la guía de la EMA para la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la EspAax<sup>29</sup> hace mención a que es deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos actualmente utilizados. Así mismo, la guía indica que es recomendable realizar estudios específicos de dosis para los pacientes con EspAax, en este caso, según el TAC, la selección de la dosis se basa en los resultados de los análisis de exposición-respuesta utilizando datos del estudio SELECT-AXIS 2 en EspAax-nr, pero también en los resultados de los análisis de exposición-respuesta realizados en función de los datos de UPA en estudios de fase 2 y 3 en AR.

La variable principal del estudio pivotal es la proporción de pacientes que alcanzan la respuesta ASAS40 en la semana 14. Esta variable principal está en línea con la guía de la EMA, a su vez la guía expone como objetivos del tratamiento la mejora de los signos y síntomas como el dolor, la rigidez, la mejora de la función física y la ralentización o prevención del daño estructural haciendo uso de variables como respuesta ASAS, ASDAS, BASDAI, evaluaciones de movilidad de la columna, evaluación de reactantes de fase aguda, sacroilitis por RM (SPARCC), entre otros. Todos estos objetivos han sido adecuadamente tratados y evaluados como variables secundarias de eficacia en el estudio SELECT-AXIS 2.

El estudio pivotal se compone de un periodo controlado con placebo y doble ciego de 52 semanas seguido de otras 52 semanas de extensión abierto. Hasta la fecha solo se han presentado los datos de las primeras 14 semanas del periodo doble ciego lo cual es una limitación sobre la eficacia a más largo plazo. La ausencia de un comparador activo dificulta la conclusión sobre el valor añadido del fármaco frente a las alternativas terapéuticas.

Los resultados de los análisis de subgrupos poblacionales (edad, género, IMC, raza, región, nivel inicial de PCR, exposición previa a FAMEb, tiempo con síntomas de EspAax-nr, sacroilitis por RM y relación entre sacroilitis por RM/nivel inicial PCR, fueron generalmente consistentes con los resultados generales. Sin embargo, en el subgrupo de sujetos con un diagnóstico mayor a 10 años, la respuesta fue a favor del grupo placebo un 3,8%. Esto podría deberse a la existencia de una ventana de oportunidad para el uso de UPA al principio del diagnóstico de la enfermedad, no obstante, debido al bajo número de

participantes en este subgrupo son necesarios estudios con un mayor número de participantes para confirmar esta hipótesis.

La guía de la EMA recomienda que los datos de pacientes mayores se muestren de manera separada (65-74, 75-85 >85 años), pero en este estudio pivotal solo se incluyeron 9 pacientes de mayores de 65 años y sus datos no fueron desagregados por rango de esa edad, sino en pacientes con <40 años y ≥40 años.

Los datos de eficacia a largo plazo, provienen del estudio SELECT-AXIS 1, estudio pivotal realizado en pacientes con EA, con lo que se disponen de datos, con al menos un año de duración, de mantenimiento de la respuesta en términos de la variable principal (ASAS40). Estos datos se consideraron extrapolables desde la indicación EA a EspAax-nr debido a las similitudes de ambas enfermedades, si bien es necesario confirmar esta eficacia con resultados a largo plazo de UPA en EspAax-nr.

En cuanto a la seguridad, durante el periodo doble ciego, controlado con placebo del estudio SELECT-AXIS 2 se notificaron AA en el 48,1 y 45,9% de los participantes en los grupos de UPA y placebo respectivamente, siendo los más frecuentes en el grupo de UPA la cefalea, las náuseas, el dolor abdominal, la diarrea y la neutropenia. Los AA graves fueron notificados por el 2,6 y el 1,3% en los grupos de UPA y placebo respectivamente. Los AA que llevaron a la discontinuación del tratamiento se notificaron en un 2,6 y 1,3% en los grupos UPA y placebo respectivamente. Los análisis de subgrupos no identificaron ningún riesgo elevado en base a la edad, sexo, IMC, o raza. No se comunicaron muertes relacionadas con el tratamiento durante el estudio.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EspAax-nr activa tratados con UPA fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR, si bien, los datos de seguimiento a largo plazo son limitados, por lo que se deberán realizar evaluaciones post-autorización a largo plazo. Debe valorarse el riesgo de TVP y EP, efectos adversos descritos para UPA y, en general, para los inhibidores de la JAK.

La EspAax-nr se considera una enfermedad grave, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo mediante un control estricto de la inflamación y los síntomas, la prevención del daño estructural progresivo, así como la preservación o normalización de la función, actividad y participación social de los pacientes.

El abordaje terapéutico en la EspAax-nr se basa en la combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico. De acuerdo con las guías de práctica clínica<sup>30</sup>, ejercicio y a educación para promover un estilo de vida saludable son considerados la piedra angular del tratamiento no farmacológico<sup>31,32</sup>. Dentro del tratamiento farmacológico, los AINE a dosis plenas son eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes, constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico en

pacientes sintomáticos. El uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales FAMEc (no biológicos) cuenta con una eficacia bastante modesta en esta enfermedad, y su uso podría considerarse sólo en aquellos pacientes que presentan además artritis periférica o manifestaciones extra-musculoesqueléticas. Sin embargo, en aquellos pacientes con un predominio de síntomas axiales los FAMEc no han demostrado eficacia. En el caso de pacientes refractarios a AINE se recomienda la utilización de terapia un antiTNF $\alpha$ , anti-IL-17 o inhibidor de JAK. La práctica habitual es comenzar por un antiTNF $\alpha$  o anti-IL-17. En el caso de fracaso de un primer antiTNF $\alpha$ , anti-IL17 o inhibidor de JAK, se recomienda considerar otro FAMEb (antiTNF $\alpha$  o anti IL-17) u otro inhibidor de JAK<sup>13</sup>. En la elección del tratamiento con FAMEb se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Según las guías ASAS EULAR del año 2022, se recomienda el uso de antiTNF $\alpha$ , inhibidores de IL17 e inhibidores de JAK como opciones de tratamiento de primera línea después del fracaso de los AINE y también después del primer fallo de FAMEb o FAME dirigido sintético. Un factor crucial de distinción entre estas opciones de tratamiento es su impacto en las manifestaciones extra-musculoesqueléticas<sup>13</sup>.
- Las recomendaciones de uso de terapias biológicas en EspAax locales (Sociedad Española de Reumatología) del 2017, al igual que las guías EULAR 2022 considera la EspAax sin distinción entre EA y EspAax-nr y recomiendan el uso de terapia biológica en pacientes con EspAax activa a pesar de tratamiento con AINE
- No hay preferencia de un antiTNF $\alpha$  frente a otro, en base a la eficacia y seguridad que presentan.
- Se debe tener en cuenta las restricciones de indicación aplicables a todos los FAMEb o inhibidores de JAK autorizados en EspAax-nr, ya que la autorización se restringe a pacientes con signos objetivos de inflamación, definido por elevación de PCR y/o inflamación en RM.

No se han localizado comparaciones directas e indirectas entre UPA y antiTNF $\alpha$  o inhibidores de IL-17, esto no permite concluir sobre la posible existencia de diferencias relevantes entre ellos en el control de enfermedad y/o en la progresión del daño estructural a corto, medio y/o largo plazo.

Respecto a los antiTNF $\alpha$ , adalimumab, a través de un estudio de fase 3, demostró significativamente que más pacientes en el grupo de adalimumab alcanzó la variable principal ASAS40 en la semana 12 en comparación con los del grupo placebo (36 vs. 15%, p < 0,001). Esta eficacia se mantuvo durante 3 años en la fase abierta extendida del estudio<sup>33</sup>.

La eficacia de certolizumab pegol fue evaluada en un estudio de fase 3, en este caso ASAS40 fue una variable secundaria: en las semanas 12 y 52, la tasa de respuesta ASAS40 fue significativamente mayor en el grupo certolizumab pegol que en el grupo placebo (48



vs. 11% y 57 vs. 16%,  $p < 0,001$  para certolizumab pegol y placebo en las semanas 12 y 52 respectivamente)<sup>17</sup>.

Etanercept a través de un estudio de fase 3, demostró mejoría estadísticamente significativa en las respuestas ASAS40, que fue la variable principal: 32,4 vs. 15,7% para los grupos de etanercept y placebo respectivamente, esta mejoría se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento<sup>18</sup>.

La eficacia de golimumab fue evaluada en un estudio de fase 3, en este caso ASAS40 fue una variable secundaria: en la semana 16 la tasa de respuesta ASAS40 fue significativamente mayor en el grupo de golimumab que en el grupo placebo, 57 vs. 23%,  $p < 0,0001$ , respectivamente<sup>19</sup>.

Un metaanálisis confirmó las mejoras clínicamente significativas en la actividad de la enfermedad y capacidad funcional para la EspAax-nr, comparando antiTNF $\alpha$  y placebo<sup>34</sup>.

En cuanto a los inhibidores de IL-17, ixekizumab a través de un estudio de fase 3, demostró significativamente que más pacientes en el grupo de adalimumab alcanzó la variable principal ASAS40 en la semana 16 en comparación con los del grupo placebo (35,4 vs. 19%,  $p < 0,01$ )<sup>15</sup>.

Secukinumab también ha demostrado la superioridad frente a placebo en población naïve a antiTNF $\alpha$ , en la semana 16, en base a la tasa de respuesta ASAS40 (41,5% vs. 29,2%;  $p = 0,0197$ )<sup>14</sup>.

Todos los estudios indicados anteriormente fueron con criterios de inclusión similares, multicéntricos y controlados con placebo.

Abrocitinib, baricitinib, filgotinib, tofacitinib y upadacitinib son inhibidores de la quinasa Janus (JAK) indicados para el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias crónicas (entre ellas, algunos tipos de artritis, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica o alopecia areata). Los resultados del ensayo clínico *ORAL Surveillance*<sup>35</sup> mostraron un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes con 50 años o más, con artritis reumatoide y con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). En base a estos hallazgos, se establecieron nuevas recomendaciones de uso de los inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias<sup>36</sup>.

Los resultados finales de este estudio indican también una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), mortalidad por cualquier causa e infecciones graves, en los pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los inhibidores del TNF alfa.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos para evaluar específicamente estos riesgos con el resto de inhibidores de la JAK, los resultados preliminares de un estudio observacional en pacientes con artritis reumatoide realizado con otro inhibidor de la JAK, baricitinib, también mostraron una mayor tasa de MACE y TEV con baricitinib, en comparación con los inhibidores de la TNF alfa en pacientes con artritis reumatoide.

A raíz de estos resultados, el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha evaluado el posible impacto de estos problemas de seguridad en el balance beneficio/riesgo de los inhibidores de la JAK utilizados en los trastornos inflamatorios. Dicha evaluación ha concluido que el aumento de riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas, identificado en el estudio ORAL Surveillance, debe ser considerado un efecto de clase para todos los inhibidores de la JAK, dada la similitud de todos estos medicamentos en su mecanismo de acción. Además, los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos para enfermedades reumatológicas y colitis ulcerosa son similares en lo que respecta a los posibles factores de riesgo basales.

Por todo ello, el PRAC recomienda a los profesionales sanitarios que en ciertos grupos de población se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. Estos grupos de población los constituyen los pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas. En pacientes con riesgo de TEV, estos medicamentos deben utilizarse con cautela<sup>37</sup>.

No obstante, en un análisis integrado de seguridad cross-indicación de UPA en enfermedades inflamatorias inmunomediadas, con más de 15.000 pacientes-año de exposición, y con una duración máxima de seguimiento entre 2,75 y 5,45 años UPA fue, en general, bien tolerado en AR, APs, EspAax-r y DA sin nuevos riesgos de seguridad identificados con respecto a estudios anteriores<sup>38</sup>. Si bien el uso de inhibidores JAK no está aconsejado en pacientes con riesgo cardiovascular, algo que es relativamente frecuente en los pacientes con EspAax-nr.

## Conclusión

UPA ha sido autorizado para el tratamiento de la EspAax-nr activa con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la PCR y/o evidencia en RM en adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos AINE.

UPA ha demostrado la superioridad frente a placebo a corto plazo, en base a la tasa de respuesta ASAS40 (44,9 vs. 22,5%;  $p=0,0001$ ). El resultado en las variables secundarias ha sido consistente con la variable principal, con mejorías estadísticamente significativas en otras escalas de síntomas y función física, en las tasas de remisión parcial y de enfermedad inactiva, en la reducción de la progresión radiológica, en marcadores de inflamación, así como en las variables de calidad de vida relacionada con la salud tanto específicas como generales. Estos resultados son suficientemente robustos y se consideran clínicamente relevantes en el contexto de una enfermedad con un importante impacto en la calidad de vida y la actividad de los pacientes, y que ya han fracasado al tratamiento estándar.

En perfil de seguridad de UPA en EspAax-nr a corto plazo es consistente con el ya conocido para este medicamento, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o AA previamente no descritas. Por lo general, la mayoría de los AA notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la discontinuación del tratamiento.

Por presentar un mecanismo de acción diferente es plausible que UPA sea eficaz cuando fracasen los antiTNF $\alpha$  o los inhibidores de inhibidor de IL-17, algo que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, y que nos indican los datos existentes, si bien estos proceden de un número limitado de pacientes. Este hecho tiene particular valor en pacientes que fracasan al tratamiento con antiTNF $\alpha$  e inhibidores de IL-17, pues al contrario que en otras enfermedades reumatológicas no existen alternativas terapéuticas en este contexto.

Por otra parte, se debe tener en cuenta los resultados finales del estudio *ORAL Surveillance*, indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la artritis reumatoide, de 50 años de edad y mayores, y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento de riesgo de neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad, en comparación con los que recibieron antiTNF $\alpha$ . Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de la quinasa Janus indicados en enfermedades inflamatorias.

El tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta otras comorbilidades y manifestaciones extra-musculoesqueléticas, la enfermedad intestinal inflamatoria se observa en el 6-14% de los casos. Sin embargo, se ha evidenciado que cerca del 60% de los pacientes con EspAax presentan formas silenciosas de inflamación microscópica en el intestino. A su vez, en la individualización del tratamiento se debe tener en cuenta que los pacientes con EspAax-nr presentan comorbilidades relevantes relacionadas fundamentalmente con el riesgo cardiovascular.

No se recomienda el uso de inhibidores de IL-17 en pacientes con signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o aquellos que experimenten una exacerbación de la enfermedad preexistente.

De acuerdo a todo lo expuesto anteriormente, aunque la decisión de tratamiento para pacientes ha de individualizarse sopesando los beneficios y los riesgos, UPA ha demostrado ser una alternativa tras fracaso a la terapia convencional a AINE. UPA representa a día de hoy una alternativa terapéutica en pacientes con EspAax-nr con signos de inflamación objetiva, tanto en aquellos que no respondan a AINE como en aquellos que hayan recibido inhibidores de TNF o IL-17.

El PRAC recomienda que en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas.

Teniendo en cuenta que los FAMEb presentan una evidencia más amplia, más experiencia de uso, y menor incertidumbre en la seguridad, se debería priorizar de forma general la utilización de antiTNF y anti-IL17 como segunda línea tras fracaso a la terapia convencional a AINE, siendo UPA una alternativa en tercera línea tras la contraindicación o intolerancia a los anti-TNF y anti-IL17. No obstante, la elección del tratamiento farmacológico se debe individualizar de acuerdo a los signos y síntomas de la enfermedad (axial, periférica, manifestaciones extra-musculoesquelético) y las características del paciente que incluyen comorbilidades y factores psicosociales.

La vía oral y la administración de una única toma diaria con UPA se consideran un aspecto diferencial, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento de este fármaco frente a los FAMEb.

## Abreviaturas

**ASAS40 (criterio de Respuesta ASAS40):** Mejoría relativa de al menos un 40% y un cambio absoluto de al menos 2/10 en al menos 3 de los siguientes dominios, sin empeoramiento en el dominio restante: evaluación global del paciente, dolor, función, y rigidez matutina, sin empeoramiento en el dominio restante.

**ASAS Health Index (HI):** Índice de salud del grupo ASA (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*); Consta de 17 ítems que miden aspectos del funcionamiento global y la salud que son típicos y relevantes para los pacientes con EspAax. Los ítems se califican de manera dicotómica (0 = no estoy de acuerdo; 1 = de acuerdo) y evalúan el dolor, la función emocional, el sueño, la función sexual, la movilidad, el autocuidado y la vida comunitaria. Los puntajes totales van de 0 a 17, y los puntajes más bajos indican una mejor salud.

**ASDAS:** puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante. Es un índice compuesto que combina las siguientes 5 variables de actividad de la enfermedad: dolor espinal, dolor/inflamación de las articulaciones periféricas, duración de la rigidez matutina, PtGA y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs). Las puntuaciones más altas indican una enfermedad más activa.

**ASDAS-PCR:** la puntuación de ASDAS se puede clasificar en estados de actividad de la enfermedad y categorías de respuesta por PCR (enfermedad inactiva, actividad de enfermedad baja, importante o clínicamente).

**ASDAS50:** La respuesta de al menos un 50% de mejora con respecto al valor inicial en la puntuación de ASDAS.

**ASQoL:** Cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante. Consta de 18 ítems y evalúa conceptos como la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, el funcionamiento emocional, el dolor, la fatiga y los problemas de sueño.

**BASDAI:** índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath. Evalúa los niveles de actividad de la enfermedad y consta de 6 preguntas relacionadas con los 5 síntomas principales de EA: fatiga, dolor de columna, dolor/inflamación de las articulaciones periféricas, entesitis y rigidez matutina.

**BASDAI50:** La respuesta de al menos un 50% de mejora con respecto al valor inicial en la puntuación de BASDAI.

**BASFI:** índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath. Evalúa las limitaciones funcionales en la EA. Evalúa la capacidad del sujeto para realizar actividades como vestirse, agacharse, alcanzar, girar y subir escalones.

**BASMI:** índice de movilidad espinal en pacientes con EA.

**EspAax-nr:** Espondiloartritis axial no radiográfica

**MASES:** Puntuación de entesitis por espondilitis anquilosante de Maastricht.

**PCR:** proteína C reactiva.

**Remisión parcial ASAS:** puntuación absoluta de  $\leq 2$  unidades para cada uno de los 4 dominios identificados anteriormente.

**SPARCC:** puntuación de resonancia magnética (RM) de la columna vertebral del Consorcio Canadiense de Investigación en espondiloartritis (escala de 23 unidades disco vertebrales).

## Grupo de expertos

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

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española Reumatología (SER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación ConArtritis (Conartritis), la Coordinadora española de asociaciones de espondiloartritis (EACEADE), 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.



## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas							
Nombre	Upadacitinib <sup>20</sup>	Adalimumab <sup>16</sup>	Certolizumab pegol <sup>17</sup>	Golimumab <sup>19</sup>	Etanercept <sup>18</sup>	Ixekizumab <sup>15</sup>	Secukinumab <sup>14</sup>
<b>Presentación</b>	Comprimidos de liberación prolongada	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa precargada	Jeringa precargada
<b>Posología</b>	15 mg/día	40 mg cada 2 semanas	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas. Después de al menos 1 año de tratamiento, en pacientes con remisión mantenida, considerar dosis mantenimiento 200 mg cada 4 semanas	50 mg cada 4 semanas	25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.	160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4; posteriormente 150 mg cada 4 semanas
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	AR, APs, DA, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, APs, artritis asociada a entesitis, artritis Idiopática juvenil, psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa, EC, CU, EspAax (EA y EspAx-nr)	AR, APs, psoriasis EspAax-r EspAax-nr	AR, APs, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, APs, psoriasis, artritis Idiopática juvenil EspAax (EA y EspAx-nr)	Psoriasis, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)	Psoriasis, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)

Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo y reversible de las Janus	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhíbe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibición de IL-17A	Inhibición de IL-17A
Efectos adversos	Infección TRS, aumento de la CPK, la ALT y la AST, bronquitis, náuseas, neutropenia, hipercolesterolemia.	Reacciones en zona de inyección. Dolor, cefalea, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, infecciones; sinusitis, neumonía, herpes, infecciones del TRS, eritema, picores, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético.	Reacciones en zona de inyección, exantema, náuseas, hepatitis, hipertensión, leucopenia, infecciones bacterianas y víricas, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos vasculares, hipertensión y trastornos de la sangre y/o del sistema linfático	Reacciones en zona de inyección. Infección del TRS, celulitis, influenza, infecciones fúngicas herpes, bronquitis, anemia, depresión, sinusitis, abscesos, anemia, insomnio, depresión, trastornos GI, asma, prurito, erupción, dermatitis.	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del TRS, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas, cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, prurito y fiebre.	Infección del TRS, Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas, Reacciones en el lugar de la inyección.	Infección del TRS, diarrea, náuseas, síndrome pseudogripal, fatiga, infecciones de las vías respiratorias altas, herpes oral, pie de atleta, cefalea, rinorrea.
Utilización de recursos*	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día

<b>Conveniencia**</b>	Administración por vía oral	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección
<b>Otras características diferenciales</b>	Administración oral una vez al día.  No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ni en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B).	Administración SC cada 2 semanas  No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada y en caso de espondiloartropatía pediátrica, se deberá estudiar y personalizar la posología	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas  El fármaco no ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor.	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).	Administración SC 1 o 2 veces en semana	Administración SC, una vez al mes La información en pacientes $\geq 75$ años es escasa. No se ha estudiado en IH no en IR	No se han realizado estudios en poblaciones con insuficiencia renal / hepática

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs. tratamiento oral o subcutáneo, etc.

\*\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

**Tabla 2.** Respuesta clínica en el estudio SELECT-AXIS 2 en la semana 14.

Respuesta clínica en el estudio SELECT-AXIS 2 en la semana 14					
Variable evaluada en el estudio	Placebo (N=157)	Upadacitinib 15 mg (N=156)	RRR (IC 95%)	p	NNT(IC 95%)
<b>Variable principal</b>					
ASAS40, % de pacientes (IC del 95%) <sup>a</sup>	22,5% (16,0 a 29,1)	44,9% (37,1 a 52,7)	22,2 (12,1 a 32,3) <sup>b</sup>	< 0,0001	5
<b>Variables secundarias</b>					
Cambio desde el inicio en ASDAS-PCR (IC del 95 %)	-0,71 (-0,85 a -0,56)	-1,36 (-1,50 a -1,21) <sup>b</sup>	-0,65 (-0,85 a -0,45)	<0,0001	N/A
Cambio desde el inicio de la sacroilitis por RM (SPARCC) (IC del 95 %)	0,57 (-0,17 a 1,30)	-2,49 (-3,22 a -1,77)	-3,06 (-4,08 a -2,04)	< 0,0001	N/A
BASDAI50, % de pacientes (IC del 95 %)	22,1% (15,5 a 28,6)	42,3% (34,6 a 50,1) <sup>b</sup>	20,1 (10,1 a 30,1)	0,0001	5
Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95 %)	5,2% (1,7 a 8,7)	14,1% (8,6 a 19,6) <sup>c</sup>	8,8 (2,5 a 15,2)	0,0063	11
Cambio desde el inicio en el dolor lumbar	-2,00 (-2,35 a -1,65)	-2,91 (-3,27 a -2,56)	-0,92 (-1,42 a -0,41)	0,0004	N/A
Cambio desde el inicio en el dolor lumbar nocturno	-1,84 (-2,23 a -1,44)	-2,96 (-3,36 a -2,56)	-1,12 (-1,68 a -0,55)	0,0001	N/A
Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95 %)	18,3% (12,			< 0,0001	N/A

<b>Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95 %)</b>	7,6% (3,5 a 11,8)	18,6% (12,5 a 24,7) <sup>c</sup>	10,9 (3,6 a 18,3)	0,0035	9
<b>Cambio desde el inicio en BASFI (IC del 95 %)</b>	-1,47 (-1,79 a -1,15)	-2,61 (-2,94 a -2,29)	-1,14 (-1,60 a -0,68)	< 0,0001	N/A
<b>Cambio desde el inicio en ASQoL (IC del 95 %)</b>	-3,15 (-3,87 a 2,43)	-5,38 (-6,11 a -4,65)	-2,23 (-3,26 a -1,21)	< 0,0001	N/A
<b>Cambio desde el inicio en ASAS Health Index (IC del 95 %)</b>	-1,48 (-2,02 a -0,93)	-3,26 (-3,81 a -2,70)	-1,78 (-2,56 a -1,0)	< 0,0001	N/A
<b>ASAS20, % de paciente (IC del 95 %)<sup>a</sup></b>	43,8% (36,0 a 51,5)	66,7% (59,3 a 74,1) <sup>b</sup>	22,8 (12,2 a 33,4)	< 0,0001	4
<b>Cambio desde el inicio en BASMI(lin) (IC del 95 %)</b>	-0,19 (-0,29 a -0,08)	-0,29 (-0,40 a -0,18)	-0,10 (-0,25 a 0,05)	0,1781 (no significativo)	N/A
<b>Cambio desde el inicio en MASES</b>	-1,6 (-2,0 a -1,2)	-2,3 (-2,7 a -1,9)	-0,7 (-1,3 a -0,1)	0,0193	N/A

Abreviaturas: ASAS20 (o ASAS40) = mejoría  $\geq 20\%$  ( $\geq 40\%$ ) según la Evaluación de la Sociedad Internacional de la Espondiloartritis; ASDAS-PCR = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante para la proteína C-reactiva; BASDAI = índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath; BASFI: Índice funcional BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); RM: Resonancia magnética; SI: sacroilíaca; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

a Una respuesta de ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría  $\geq 20\%$  ( $\geq 40\%$ ) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de  $\geq 1$  ( $\geq 2$ ) unidad(es) (intervalo de 0 a 10) en  $\geq 3$  de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor lumbar total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento  $\geq 20\%$  y  $\geq 1$  unidad para ASAS20 o empeoramiento de  $> 0$  unidades para ASAS40),

b Multiplicidad controlada  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo

c Multiplicidad controlada  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. placebo

Para las variables binarias, los resultados se basan en el análisis de la imputación para no respondedores junto con imputación múltiple, Para las variables continuas, los resultados se basan en el cambio en la media de mínimos cuadrados con respecto al inicio utilizando modelos mixtos para el análisis de las medidas repetidas.

## Referencias

1. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996; 15 (Suppl 1): 10–12.
2. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998; 352: 1137–40.
3. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73
4. Navarro-Compán V, et al. Consenso ASAS en nomenclatura en español para las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2018.
5. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14: 337–41.
6. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (Suppl 28): S11– 15.
7. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019 May 14;25(18):2162-2176
8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
9. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJW, Sokka T, et al. (2015) A Comparison of Disease Burden in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. *PLoS ONE* 10(4): e0123582.
10. Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl II):ii1–ii44.
11. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosingspondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2005; 53:850–55.
12. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol*. 1999; 26: 2622–27 [Abstract].
13. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34.
14. Ficha técnica de Cosentyx® (Secukinumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf)  
Acceso: noviembre 2022
15. Ficha técnica de Taltz® (Ixekizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_es.pdf) Acceso: noviembre 2022
16. Ficha técnica de Humira® (Adalimumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf)  
Acceso: noviembre 2022
17. Ficha técnica de Cimzia® (Certolizumab pegol). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_es.pdf)  
Acceso: noviembre 2022
18. Ficha técnica de Enbrel® (Etanercept). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf) Acceso: noviembre 2022
19. Ficha técnica de Simponi® (Golimumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf)  
Acceso: noviembre 2022
20. Ficha técnica de Rinvoq® (Upadacitinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf) Acceso: noviembre 2022

21. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):369-379
22. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adults With Axial Spondyloarthritis (SELECT AXIS 2). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04169373> Acceso: noviembre 2022
23. European Public Assessment Report de Rinvoq® (variación EspAax-nr). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0016-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf) Acceso: noviembre 2022
24. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):e59.
25. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
26. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53.
27. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, Sieper J, Van den Bosch F, Kim TH, Kishimoto M, Östör AJ, Combe B, Sui Y, Duan Y, Wung PK, Song IH. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022 Jul;8(2):e002280.
28. NICE Upadacitinib for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA861/chapter/1-Recommendations> Acceso: abril 2023
29. Guía de la EMA para la investigación clínica de medicamentos para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf) Acceso: noviembre 2022
30. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2017. Disponible en [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_577\\_ESPOGUIA-actualizaci%00D0%B2n-2017\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_577_ESPOGUIA-actualizaci%00D0%B2n-2017_compl.pdf) Acceso: noviembre 2022
31. Laskowski ER, Lexell J. Exercise and sports for health promotion, disease, and disability. *PM R*. 2012 Nov;4(11):795-6.
32. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904.
33. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Lambert RG, Chen S, Hojnik M, et al. Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):61.
34. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1241-8.
35. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326.
36. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> [Acceso Junio 2023]



37. Nota de seguridad AEMPS: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/> Acceso: noviembre 2022
38. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. RMD Open. 2023 Feb;9(1):e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735. PMID: 36754548; PMCID: PMC9923346.