

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/31/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Upadacitinib (Rinvoq®) en Dermatitis Atópica

Fecha de publicación: 10/05/2022¹

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria no contagiosa de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones eczematosas, 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 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, 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.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de marzo de 2022.

- 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 el uso de ciclosporina a largo plazo (4). Estos problemas de seguridad son especialmente relevantes en la población infantil y adolescente.
- 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 (cohortes retrospectivas) muestra una *supervivencia* media del tratamiento a los 20 meses del inicio 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 de reciente comercialización 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 moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico, con respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a la ciclosporina (23–25).

En el último año se han autorizado otras opciones terapéuticas - pendientes de decisión de financiación – como tralokinumab (inhibidor IL-13) (para adultos) (26) o los nuevos inhibidores de JAK como baricitinib (inhibidor JAK1/2) (para adultos) (27), upadacitinib (inhibidor JAK1) (para adultos y adolescentes desde los 12 años) (objeto de este informe) (28) y abrocitinib (inhibidor JAK1) (para adultos) (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).

UPADACITINIB (RINVOQ®)

Upadacitinib está autorizado en la UE para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos y adolescentes de 12 años o más que son candidatos a tratamiento sistémico (28,30).

Se presenta en comprimidos de liberación prolongada de 15 y 30 mg. En adultos, la dosis recomendada es de 15 o 30

mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Se debe considerar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes que presentan una carga de enfermedad elevada y para los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día.

- Para los pacientes a partir de 65 años, la dosis recomendada es de 15 mg.

- En adolescentes (de 12 a 17 años) – que pesen al menos 30 kg -, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en cualquier paciente sin evidencia de beneficio clínico después de 12 semanas de tratamiento.

Farmacología (30)

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las enzimas JAK. En ensayos con células humanas, inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. La DA está mediada por citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- γ) que transducen las señales a través de la vía JAK1. La inhibición de JAK1 con upadacitinib reduce la señalización de muchos mediadores que controlan los signos y síntomas de la DA, como las lesiones cutáneas eczematosas y el prurito.

Upadacitinib es metabolizado mayoritariamente por el CYP3A4 y, por ello, sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas con la coadministración de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4. No se recomienda la administración de upadacitinib 30 mg en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y claritromicina). 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 (28,31,32)

Diseño

La eficacia y seguridad en la DA de adolescentes y adultos de upadacitinib 15 mg y 30 mg se evaluó en 3 estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos de 16 semanas de duración (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 y AD UP).

En los estudios MEASURE UP 1 y 2 (con un diseño idéntico) se evaluó la eficacia de upadacitinib en monoterapia y en el estudio AD UP, en combinación con corticoides tópicos (CET).

Posteriormente a la finalización del período de doble ciego de 16 semanas, los pacientes originalmente aleatorizados a upadacitinib continúan recibiendo la misma dosis hasta la semana 260, mientras que los pacientes asignados al grupo placebo fueron re-aleatorizados en una ratio 1:1 a recibir upadacitinib 15 o 30 mg hasta la semana 260. Estos resultados a largo plazo estarán disponibles alrededor de la fecha de finalización estimada de los ensayos a finales de 2025.

Población

Los estudios incluyeron un total de 2584 pacientes (de 12 años o más): 344 adolescentes (12-17 años y más de 40 kg) y 2240 adultos (18-75 años) con DA de moderada a severa que no habían logrado un control adecuado con medicaciones tópicas y, además, debían tener en el estado basal, una puntuación en la escala IGA ≥ 3 , ≥ 16 en EASI, un BSA $\geq 10\%$ y una media semanal de ≥ 4 en la escala NRS.

Características basales

En los estudios en monoterapia (MEASURE UP 1 y 2), el 50% de los pacientes tenían una puntuación IGA basal de 3 (DA moderada) y el otro 50%, de 4 (DA grave). La puntuación EASI media en el basal era 29.3 y la de NRS 7.2.

En el estudio en combinación con CET (AD UP), el 47,1% de los pacientes tenían una puntuación IGA basal de 3 (DA moderada) y el 52,9% de 4 (DA grave). La puntuación EASI media en el basal fue 29,7 y la de NRS 7,2.

Variables de resultados

Las variables primarias de respuesta fueron la proporción de pacientes que alcanzó respuesta IGA 0 o 1 y una reducción de al menos el 75% del EASI (EASI75) desde el momento basal hasta la semana 16.

Las variables secundarias incluyeron los cambios porcentuales de NRS y EASI, la disminución del picor definido por una mejora de al menos 4 puntos del prurito más intenso diario medido por la escala NRS y en las escalas POEM y DLQI, y la proporción de sujetos que alcanzaron un EASI90 y un EASI100.

Se evaluó la rapidez del efecto por la proporción de sujetos que alcanzaron el EASI75 en la semana 2 o la reducción del NRS de al menos 4 puntos en la semana 1.

Se evaluaron variables de calidad de vida y de resultados reportadas por los pacientes como DLQI, POEM y SCORAD, así como escalas de la sintomatología y su impacto de la DA (ADerm-SS y ADerm-IS) y de ansiedad y depresión (HADS).

Resultados

Estudios de 16 semanas en monoterapia (MEASURE UP 1 y 2) y en combinación con CET (AD UP)

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados a upadacitinib 15 o 30 mg alcanzó una respuesta IGA de 0 o 1, EASI75, o una mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en comparación con placebo en la semana 16 (tabla 1 del texto). También se alcanzaron una rápida mejoría del aclaramiento de la piel (EASI75 estadísticamente significativo en la semana 2) y la reducción del picor (tan pronto como 1 o 2 días después del inicio con la dosis de 30 o 15 mg). La figura 1 muestra la proporción de pacientes que alcanzan una respuesta EASI75 y el cambio porcentual medio en el NRS respecto al basal hasta la semana 16.

La respuesta al tratamiento de los diferentes subgrupos (peso, edad, sexo, raza, gravedad de la enfermedad y tratamiento sistémico previo con inmunosupresores) fue analizada en el estudio y no aparecen inconsistencias con los resultados de la población global del estudio.

Mantenimiento de la respuesta

Los resultados obtenidos en la semana 16 se mantuvieron hasta la semana 52 en los pacientes tratados con upadacitinib 15 o 30 mg.

Tabla 1. Resultados de eficacia de upadacitinib

Ensayo	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + CET	UPA 15 mg + CET	UPA 30 mg + CET
N	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Objetivos a las 16 semanas, % de respondedores (IC 95%)									
IGA de 0 o 1 ^a (co-primario)	8 (5, 12)	48 ^a (42, 54)	62 ^a (56, 68)	5 (2, 7)	39 ^a (33, 45)	52 ^a (46, 58)	11 (7, 14)	40 ^a (34, 45)	59 ^a (53, 64)
EASI 75 ^a (co-primario)	16 (12, 21)	70 ^a (64, 75)	80 ^a (75, 84)	13 (9, 17)	60 ^a (54, 66)	73 ^a (68, 78)	26 (21, 31)	65 ^a (59, 70)	77 ^a (72, 82)
EASI 90 ^a	8 (5, 11)	53 ^a (47, 59)	66 ^a (60, 71)	5 (3, 8)	42 ^a (37, 48)	58 ^a (53, 64)	13 (9, 17)	43 ^a (37, 48)	63 ^a (58, 69)
EASI 100 ^a	2 (0, 3)	17 ^a (12, 21)	27 ^a (22, 32)	1 (0, 2)	14 ^a (10, 18)	19 ^a (14, 23)	1 (0, 3)	12 ^a (8, 16)	23 ^a (18, 27)
Mejora en la NRS del prurito (≥ 4 puntos) ^b	12 (8, 16)	52 ^a (46, 58)	60 ^a (54, 66)	9 (6, 13)	42 ^a (36, 48)	60 ^a (54, 65)	15 (11, 19)	52 ^a (46, 58)	64 ^a (58, 69)
Objetivos de inicio temprano o respuesta rápida, % de respondedores (IC 95%)									
EASI 75 ^a (Semana 2)	4 (1, 6)	38 ^a (32, 44)	47 ^a (42, 53)	4 (1, 6)	33 ^a (27, 39)	44 ^a (38, 50)	7 (4, 10)	31 ^a (26, 36)	44 ^a (38, 50)
Mejora en la NRS del prurito en la semana 1 (≥ 4 puntos) ^{c,d}	0 (0, 1)	15 ^a (11, 19)	20 ^a (15, 24)	1 (0, 2)	7 ^a (4, 11)	16 ^a (11, 20)	3 (1, 5)	12 ^a (8, 16)	19 ^a (15, 24)

UPA = upadacitinib (RINVOQ®); PBO = placebo

Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o aquellos con datos no disponibles se consideraron no respondedores. El número y porcentaje de sujetos que fueron imputados como no-respondedores para EASI75 e IGA0-1 a la semana 16 debido al uso de terapia de rescate en el grupo placebo, upadacitinib 15mg y upadacitinib 30mg, respectivamente, fueron 132 (47.0%), 31 (11.0%), 16 (5.6%) en MEASURE UP 1, 119 (42.8%), 24 (8.7%), 16 (5.7%) en MEASURE UP 2, y 78 (25.7%), 15 (5.0%), 14 (4.7%) en AD UP.

a. Incluye a todos los sujetos aleatorizados.

b. Paciente respondedor se definió como un paciente con IGA de 0 a 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel"), con una disminución de ≥ 2 puntos en una escala IGA de 0-4.

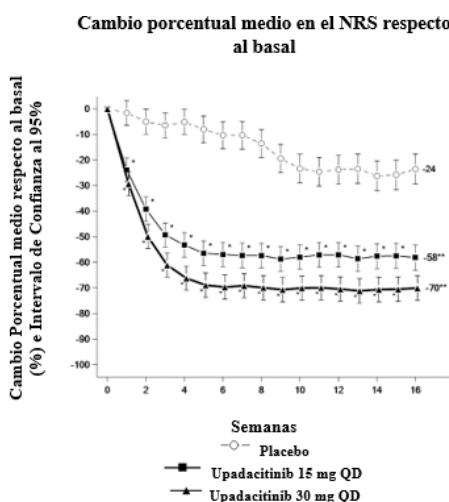
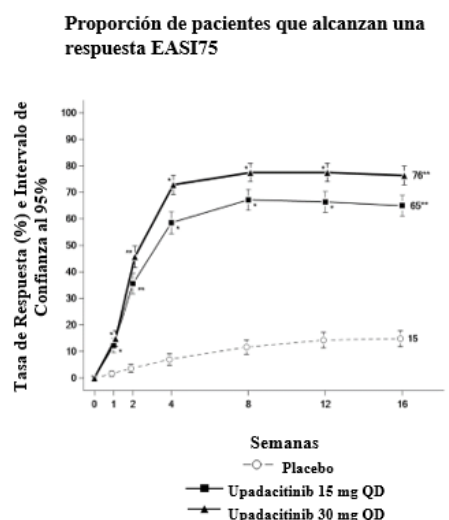
c. Resultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con una puntuación en la NRS del prurito en el basal ≥ 4).

d. Estadísticamente significativo vs placebo con $p < 0.001$

e. Estadísticamente significativo vs placebo con $p < 0.001$ sin ajuste por multiplicidad

f. Mejoras estadísticamente significativas vs placebo fueron observadas tan pronto como 1 día después del inicio de upadacitinib 30 mg y 2 días después del inicio de upadacitinib 15 mg en MEASURE UP 1 y 2

Figura 1. Proporción de pacientes que alcanzan una respuesta EASI75 y cambio porcentual medio en el NRS respecto al basal hasta la semana 16 en MEASURE UP 1 y MEASURE UP2.



*: $p < 0.001$ vs placebo, sin ajuste por multiplicidad

** : estadísticamente significativo vs. placebo con $p < 0.001$

Calidad de vida/Resultados reportados por los pacientes en dermatitis atópica

En los dos estudios en monoterapia (MEASURE UP 1 y MEASURE UP 2), upadacitinib tanto a dosis de 15 como de 30 mg, mejoró significativamente los resultados reportados por los pacientes, en términos de 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 (ver tabla 2 del texto).

Tabla 2. Calidad de vida/ Resultados reportados por los pacientes en monoterapia en la semana 16.

Ensayo	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
N	281	281	285	278	276	282
% respondedores (95% IC)						
ADerm-SS Dolor de piel (≥ 4 puntos de mejora) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS Sueño (≥ 12 -puntos de mejora) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)
Escala HADS Ansiedad < 8 y escala HADS de depresión < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)

UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron no respondedores.

Los valores umbral especificados corresponden a la mínima diferencia clínicamente importante (MCID en inglés) y fueron usados para determinar la respuesta.

^aResultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con una puntuación basal superior a la especificada MCID).

^bADerm-IS Sueño evalúa la dificultad de conciliación del sueño, impacto en el sueño/Descanso y despertares nocturnos debidos a la DA.

^cResultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con DLQI > 1 basal).

^dResultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con HADS Ansiedad ≥ 8 o HADS Depresión ≥ 8 basal)

^eEstadísticamente significativo vs. placebo con $p < 0.001$

Población adolescente

Un total de 344 adolescentes de 12 a 17 años de edad (más de 40 kg de peso) con DA de moderada a grave fueron aleatorizados en los tres ensayos fase III para recibir upadacitinib 15 mg (N=114), upadacitinib 30 mg (N=114)

o placebo (N=116), en monoterapia o en combinación con corticoides tópicos.

La eficacia fue consistente con los datos en adultos. En la semana 16, obtuvieron una respuesta IGA 0/1 el 40% de los adolescentes con dosis de 15 mg y el 66,3% con dosis de 30mg vs 5,3% en el grupo placebo ($p<0,001$), y una respuesta EASI75 del 34,7% y 79,6% vs 10,8% en el grupo placebo ($p<0,001$).

Evaluaciones por otros organismos

HAS (Haute Autorité de Santé) (33)

Opinión favorable de reembolso. Se valora que tiene un beneficio clínico importante y se le posiciona como alternativa a dupilumab (tras fracaso de tratamientos tópicos y tratamiento sistémico con ciclosporina).

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (34)

Basándose en la eficacia dosis-dependiente encontrada, se considera un beneficio añadido frente a dupilumab únicamente con la dosis de 30 mg, importante en hombres y considerable en mujeres (puntuación menor) por la mayor proporción de efectos adversos encontrada. Para adultos cuya dosificación adecuada sea de 15 mg, y en el caso de adolescentes (la única dosis autorizada en ellos es de 15 mg), debido a la falta de datos no se ha demostrado un beneficio añadido.

Seguridad (30–32)

En pacientes con DA, el perfil de seguridad de upadacitinib es consistente con el observado en otras poblaciones estudiadas (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante).

Los datos de seguridad en DA muestran que las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) fueron infecciones del tracto respiratorio superior (25,4%) y acné (15,1%), las frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron herpes simple (8,4%) y zóster, foliculitis (3,2%), gripe (2,1%), anemia y neutropenia (2,3%), tos (3,2%), cefalea (6,3%), dolor abdominal (2,9%) y náuseas (2,7%), pirexia (2,1%), elevación de CPK (5,5%), aumento de peso, urticaria y fatiga. Otros efectos adversos detectados poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) fueron bronquitis y neumonía, candidiasis oral, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y elevación de ALT y AST.

Durante el periodo controlado con placebo de 16 semanas en MEASURE UP 1, se notificaron acontecimientos adversos graves (AAG) en el 2,1% y el 2,8% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 y 30mg, respectivamente, y el 2,8% de los tratados con placebo. En MEASURE UP 2, se notificaron AAG en el 1,8% y el 2,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 y 30 mg, respectivamente, y el 2,9% de los tratados con placebo. Las infecciones graves fueron poco frecuentes en MEASURE UP 1 y MEASURE UP 2. En MEASURE UP 1, se notificaron infecciones graves en el 0,7% de los

pacientes tratados con 15 o 30 mg del inhibidor del JAK y no se notificó ninguna infección grave en los pacientes tratados con placebo. En MEASURE UP 2, se notificaron infecciones graves en el 0,4% y el 0,7% de los pacientes tratados con 15 y 30 mg del inhibidor del JAK respectivamente, y el 0,7% de los tratados con placebo. No se notificaron muertes, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o episodios tromboembólicos venosos (TEV) en ninguno de los grupos tratados con el fármaco en ninguno de los estudios.

El perfil de seguridad de upadacitinib con el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo. Se describen a continuación algunas reacciones adversas de interés.

Infecciones

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonías. La tasa de infecciones graves permaneció estable con la exposición a largo plazo. Es posible que upadacitinib aumente el riesgo de infecciones oportunistas como herpes zoster. La mayoría de los eventos de herpes zoster no fueron graves e involucraron un solo dermatoma.

Elevaciones de transaminasas

El tratamiento produce elevaciones dosis-dependientes de transaminasas hepáticas (ALT y AST), la mayoría asintomáticas y transitorias.

Aumento de lípidos

También produce aumento en parámetros del metabolismo lipídico de forma dosis-dependiente, incluyendo el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo aumento en el cociente LDL/HDL. Las alteraciones permanecieron estables en el tratamiento a largo plazo y las elevaciones de LDL respondieron a la terapia con estatinas, aunque la evidencia es limitada y el efecto de estas elevaciones en la morbimortalidad cardiovascular no está establecido.

Elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)

La mayoría de elevaciones de CPK fueron transitorias, sin relevancia clínica y no precisaron la interrupción del tratamiento.

Citopenias

Finalmente, el tratamiento también produce descenso de recuento de neutrófilos de forma dosis-dependiente.

Otros aspectos de seguridad

Despistaje de tuberculosis, vacunación e interrupción del tratamiento

Antes de iniciar tratamiento con Upadacitinib, se debe hacer despistaje de tuberculosis y realizar tratamiento de la infección latente en caso de que sea necesario, así como proceder a la vacunación completa de acuerdo con las guías

actuales. No debe ser iniciado en pacientes con infección activa - incluso localizada -, y debe ser interrumpido si se desarrolla una infección oportunista, grave o si no se produce una buena respuesta a la terapia antimicrobiana.

Monitorización del tratamiento

El tratamiento requiere de monitorización analítica como recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y linfocitos (RAL) y de hemoglobina (al menos, antes de iniciar tratamiento y 12 semanas después y posteriormente según práctica clínica), transaminasas hepáticas (antes de iniciar tratamiento y después según práctica clínica) y lípidos (12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente, de acuerdo a las guías). Se debe interrumpir el tratamiento en los casos con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l, Hb < 8 g/dl o si se sospecha disfunción hepática inducida por el tratamiento.

Poblaciones especiales

En la indicación de DA no se recomiendan dosis superiores a 15 mg diarios en pacientes de ≥ 65 años, aunque en los estudios no hay datos específicos para esa población. No hay datos de seguridad y eficacia en pacientes de ≥ 75 años.

El uso de upadacitinib 15 mg en insuficiencia renal grave debe hacerse con precaución y no se recomienda el uso de dosis de 30 mg en insuficiencia renal grave con $\text{ClCr} < 30$ ml/min. No son necesarios ajustes de dosis en insuficiencia renal leve o moderada.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa. No son necesarios ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada.

No se recomienda el uso de la dosis de 30 mg en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y claritromicina).

Población adolescente y pediátrica

El perfil de seguridad en adolescente fue generalmente similar al encontrado en los adultos. Los ensayos incluyeron a 344 adolescentes repartidos en 3 brazos. Además, debe tenerse en cuenta la carencia de datos a largo plazo, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución. Por otro lado, es remarcable el incremento dosis-dependientes en la tasa de aparición de algunos efectos adversos como la neutropenia o el herpes zóster. A ambas dosis, la tasa de neutropenia fue ligeramente incrementada en adolescentes en comparación con los adultos. La tasa de herpes zoster en adolescentes con la dosis de 30 mg fue comparable a la de los adultos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en menores de 12 años ni en adolescentes de menos de 40 kg.

Valoración del beneficio clínico

En la tabla 2 del Anexo puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según las variables primarias

(obtención de respuesta en IGA 0-1 y EASI75 a las 16 semanas) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para upadacitinib en monoterapia (15 y 30 mg) y upadacitinib con corticoides 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 moderada-grave. Ciclosporina 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 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, la única alternativa terapéutica autorizada y con financiación en el SNS es dupilumab (23,24).

La eficacia de dupilumab en monoterapia o con CTS ha sido demostrada frente a placebo en 7 ensayos multicéntricos de fase III realizados en adultos y adolescentes con DA de moderada a grave (23,35-40). 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 bisemanal 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, 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 bisemanal 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).

Además, otro inhibidor de la vía de la interleucina 13 (tralokinumab) y otros dos inhibidores de JAK (baricitinib y abrocitinib), han sido recientemente autorizados por la UE para el tratamiento de adultos con DA moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico (29,41,42), aunque están pendientes de decisión de financiación en España.

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 ≥ 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 (28,31,32). Al igual que el resto de alternativas puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos y también se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina.

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 (≥ 16 años) y, en caso de ineffectividad o intolerancia, dupilumab (≥ 6 años).

En los ensayos presentados para la autorización de uso en DA, upadacitinib no se ha comparado directamente frente a los tratamientos sistémicos comercializados u otros tratamientos sistémicos: ciclosporina A, dupilumab, tralokinumab, baricitinib o abrocitinib. No obstante, recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de superioridad frente al dupilumab (HEADS-UP) (43) (NCT03738397), en el que upadacitinib 30 mg diario demostró superioridad respecto a dupilumab 300 mg cada 2 semanas, en la proporción de pacientes adultos (71% vs 61,1%) que alcanzaron EASI75 a la semana 16 ($p=0.006$), además de producir una mejoría más rápida en varios parámetros (NRS en semana 1, EASI75 en semana 2). En la semana 24 se mantuvo una superioridad numérica en la proporción de pacientes que alcanzaron EASI75 (64,2% vs 59,2%), EASI90 (55,6% vs 47,6%), EASI100 (27,3% vs 13,1%). Sin embargo, se encuentran varias limitaciones. La primera es que no ha demostrado mantenimiento de la superioridad de forma estadísticamente significativa a medio (semana 24) y largo plazo (faltan datos). De hecho, ya es conocido que la rapidez de acción favorece a upadacitinib (la FT recomienda suspender el tratamiento si en la semana 12 no hay beneficio en el caso de upadacitinib y en la semana 16 en el caso de dupilumab), dado que los resultados con dupilumab siguen mejorando tras 16 semanas; por ello se considera que la comparación de resultados se debería haber realizado más allá de las 16 semanas. Además, se

utilizó la dosis más alta de upadacitinib (30 mg) cuyo uso está limitado (por FT se recomienda el uso de la dosis mínima eficaz) y también se relaciona con mayor aparición de efectos adversos. En esta línea, se produjo una mayor frecuencia de eventos adversos totales y eventos adversos graves con upadacitinib 30 mg frente a dupilumab (71,6% vs 62,8% y 2,9% vs 1,2%, respectivamente).

No se han realizado otras comparaciones directas entre los distintos tratamientos inmunosupresores. En ausencia de comparaciones directas 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 (44–48), 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 debido a diferencias relevantes respecto a las pautas de dosificación utilizadas, los procedimientos de evaluación, la información disponible y seleccionada sobre las medidas o variables de resultados, y el tiempo de seguimiento, entre otros factores, que pueden sesgar los efectos de los tratamientos.

Finalmente, actualmente no hay evidencia en terapia secuencial después de otras terapias biológicas o iJAK.

Numerosos estudios han caracterizado la heterogeneidad de la DA, sugiriendo la necesidad de múltiples opciones terapéuticas (49,50). En este sentido, los inhibidores del JAK aportan un nuevo mecanismo de acción.

Upadacitinib (15 y 30 mg) fue bien tolerado tanto en monoterapia como en combinación con CTS. Los resultados de seguridad fueron consistentes en todos los estudios y no se observaron nuevos riesgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide, en la artritis psoriásica o en la espondilitis anquilosante (30).

Como con resto de inhibidores de JAK, el tratamiento requiere realizar una serie de estudios complementarios antes de su inicio, dirigidos especialmente al cribado de infecciones latentes (por ej., tuberculosis) 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). La administración por vía oral de upadacitinib podría aumentar la conveniencia del tratamiento. No induce inmunogenicidad como dupilumab/tralokinumab al ser un agente sintético.

CONCLUSIÓN

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las enzimas JAK, autorizado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos y adolescentes de 12 años o más que son candidatos a tratamiento sistémico.

Upadacitinib, administrado a dosis de 15 y 30 mg una vez al día ha demostrado, tanto en monoterapia como en combinación con corticoides tópicos, 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 ≥ 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.

No puede establecerse la eficacia relativa frente al estándar de tratamiento actual en España, la ciclosporina A, debido a la falta de estudios comparativos directos. Upadacitinib ha demostrado superioridad respecto a dupilumab en adultos, de eficacia (EASI75) a corto plazo (en la semana 16 de tratamiento) y rapidez de acción (NRS en semana 1, EASI75 en semana 2) en un ensayo clínico recientemente publicado(43). Sin embargo, el mantenimiento a largo plazo de esa superioridad de eficacia requiere todavía de estudios confirmatorios. Otra limitación fue el uso de la dosis más alta de upadacitinib (30 mg) que se asocia a una mayor frecuencia de eventos adversos tanto respecto a la dosis de 15 mg de upadacitinib como respecto a dupilumab. Además, la relevancia clínica de la diferencia es relativamente pequeña.

Upadacitinib, 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 grave. 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 de 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 selectivos de las enzimas JAK que, si bien se pueden administrar por vía oral, tienen un perfil de seguridad más complejo, y requieren un mayor nivel de monitorización.

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 la indicación de **RINVOQ**[®] (upadacitinib) en dermatitis atópica restringiendo la financiación para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes adultos que son candidatos a*

tratamiento sistémico con Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 21 , PGA ≥ 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.

En adolescentes y niños se restringe la financiación para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes de 12 a 18 años que son candidatos a tratamiento sistémico, con EASI ≥ 21 , 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.

Es obligado el registro y cumplimentación en todo el SNS del Protocolo Farmacoclínico para medicamentos para la dermatitis atópica, que ya está implementado en Valtermed y disponible a través del siguiente enlace: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

*La elección entre **RINVOQ**[®] (upadacitinib) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

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/
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-Sifiligráficas. Actas Dermosifiliogr [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: [/pmc/articles/PMC6897051/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730674/)
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: [/pmc/articles/PMC3671606/](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: [/pmc/articles/PMC3164894/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164894/)
 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, Ardem-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. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermid/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf
 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
 26. CHMP. European Assessment report. Tralokinumab (Adtralza®). Procedure No. EMEA/H/C/005255/0000. 2021 [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf
 27. CHMP. European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant®). Procedure No. EMEA/H/C/004085/II/0016. 2020 [citado 27 de julio de 2021]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 28. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Upadacitinib (Rinvoq®). Procedure No. EMEA/H/C/004760/X/0006/G. [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 29. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Abrocitinib (Cibinqo®). Procedure No. EMEA/H/C/005452/0000. [citado 18 de enero de 2022]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf
 30. Ficha Técnica de Upadacitinib (Rinvoq®). [citado 16 de agosto de 2021]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf
 31. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England) [Internet]. 5 de junio de 2021 [citado 30 de noviembre de 2021];397(10290):2151-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023008/>
 32. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 5 de junio de 2021 [citado 30 de noviembre de 2021];397(10290):2169-81. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621005894/fulltext>
 33. Haute Autorité de Santé - RINVOQ (upadacitinib) - dermatite atopique [Internet]. [citado 25 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302051/fr/rinvoq-upadacitinib-dermatite-atopique
 34. [A21-116] Upadacitinib (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [citado 25 de enero de 2022]. Disponible en:

- <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-116.html>
35. 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/>
 36. 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/>
 37. 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/>
 38. 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/>
 39. 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/>
 40. 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/>
 41. Ficha Técnica de tralokinumab (Adtralza®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_es.pdf
 42. Ficha Técnica de baricitinib (Olumiant®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
 43. Blauvelt A, Teixeira H, Simpson E, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* [Internet]. 4 de agosto de 2021 [citado 16 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347860/>
 44. 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>
 45. Research - Eczema Therapies [Internet]. 2021 [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://eczematherapies.com/research/>
 46. Silverberg J, Thyssen J, Fahrback 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/>
 47. 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>
 48. Pereyra-Rodríguez JJ, Alcántara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel, Switzerland)* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 22 de febrero de 2022];11(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575076/>
 49. 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/>
 50. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong P, LFE. 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

(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, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Acción Psoriasis, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Liga Reumatológica Española, y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, 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

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES							
Nombre	Corticoides sistémicos	Ciclosporina A	Dupilumab (IL-4/13i)	Tralokinumab (IL-13i)	Baricitinib (JAK1/JAK2i)	Upadacitinib (JAK1i)	Abrocitinib (JAK1i)
Presentación	Comprimidos Prednisona 5/10/30 mg .	Cápsulas blandas de 25/50/100 mg.	Dupilixent® 300 mg solución para inyección en jeringa precargada.	Adtralza® 300 mg solución para inyección subcutánea.	Olumiant® 2/4 mg comprimidos recubiertos.	Rinvoq® 15/30 mg comprimidos de liberación prolongada.	Comprimidos de 50/100/200 mg.
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 cada 2 semanas.	600 mg al inicio y después 300 mg cada 2 semanas (puede reducirse la dosis hasta cada 4 semanas en pacientes con control de la enfermedad).	4 mg una vez al día (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 una vez al día para adultos. 15 mg una vez al día para adolescentes que pesen ≥40 kg.	La dosis de inicio es 200 mg una vez al día. (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 (niños ≥6 años o adultos) candidatos a terapia sistémica <i>Otras de interés:</i> Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal	DA moderada-grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico.	DA moderada-grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico. <i>Otras de interés:</i> artritis reumatoide.	DA de moderada a severa en adultos y adolescentes de ≥12 años que son candidatos para terapia sistémica <i>Otras de interés:</i> Artritis reumatoide, psoriásica y espondilitis anquilosante.	DA moderada-grave en pacientes adultos 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 subcutánea Administración recomendada con corticoides tópicos.	Administración subcutánea Administración recomendada con corticoides tópicos.	Administración oral Con o sin corticoides tópicos. Necesario seguimiento de pruebas analíticas.	Administración oral Con o sin corticoides tópicos. Necesario seguimiento de pruebas analíticas.	Administración oral Con o sin corticoides tópicos. Necesario seguimiento de pruebas analíticas.



Conveniencia	<p>Uso solo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves, como tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas.</p> <p>Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento.</p>	<p>Requiere monitorización estrecha de su uso.</p> <p>Uso sólo a corto plazo por potencial nefrotoxicidad irreversible.</p>	<p>Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración.</p> <p>Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes.</p> <p>Se requiere de la co-administración de corticoides tópicos para respuesta óptima.</p> <p>Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales.</p>	<p>Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración.</p> <p>Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes.</p> <p>Administración recomendada con corticoides tópicos para mayor eficacia.</p> <p>Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales.</p> <p>Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia.</p>	<p>Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento.</p> <p>Necesario seguimiento de pruebas analíticas.</p> <p>No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma).</p> <p>Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13.</p> <p>Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia.</p>	<p>Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento.</p> <p>Necesario seguimiento de pruebas analíticas.</p> <p>No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma).</p> <p>Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13.</p> <p>Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia.</p>	<p>Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento.</p> <p>Necesario seguimiento de pruebas analíticas.</p> <p>No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma).</p> <p>Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13.</p>
Otras características diferenciales	<p>Uso limitado a adultos.</p>	<p>Solo dispone de 5 estudios frente a placebo a corto plazo (8 días-10 semanas).</p>	<p>Primer biológico autorizado y comercializado en DA grave.</p>	<p>No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares.</p> <p>No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de tralokinumab en población adolescente.</p>	<p>Primer inhibidor JAK autorizado para DA.</p> <p>No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares.</p> <p>No hay ensayos publicados que demuestren la eficacia de baricitinib en población adolescente.</p>	<p>Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab sin corticoides tópicos.</p> <p>Primer inhibidor JAK autorizado en adolescentes de >12 años.</p>	<p>Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab.</p>

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

ESTUDIO MEASURE-UP 1 (Monoterapia a 16 semanas)						
MEASURE-UP 1	UPA 15 mg (N=281)	UPA 30mg (N=285)	Placebo (N=281)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultados principales						
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	135 (48%)	177 (62%)	24 (8%)	UPA-15mg: 40% (IC95: 33%-47%)	<0.001	UPA-15mg: 3 (3-4)
				UPA-30 mg: 54% (IC95: 48%-60%)		UPA-30mg: 2 (2-3)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	196 (70%)	227 (80%)	46 (16%)	UPA-15mg 54% (IC95: 47%-61%)	<0.001	UPA-15mg: 2 (2-3)
				UPA-30 mg: 64% (IC95: 58%-70%)		UPA-30mg: 2 (2-2)
ESTUDIO MEASURE-UP 2 (Monoterapia a 16 semanas)						
MEASURE-UP 2	UPA 15 mg (N=276)	UPA 30mg (N=282)	Placebo (N=278)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultados principales						
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	107 (39%)	147 (52%)	13 (5%)	UPA-15mg: 34% (IC95: 28%-34%)	<0.001	UPA-15 mg: 3 (3-4)
				UPA-30 mg: 47% (IC95: 41%-53%)		UPA-30 mg: 3 (2-3)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	166 (60%)	206 (73%)	37 (13%)	UPA-15 mg 47% (IC95: 40%-54%)	<0.001	UPA-15 mg: 3 (2-3)
				UPA-30 mg: 60% (IC95: 53%-67%)		UPA-30 mg: 2 (2-2)
ESTUDIO AD UP (En combinación con CST a 16 semanas)						
AD UP	UPA 15 mg (N=300)	UPA 30 mg (N=297)	Placebo (N=304)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultados principales						
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	119 (40%)	174 (59%)	33 (11%)	UPA-15 mg + CST: 29% (IC95: 22%-36%)	<0.001	UPA-15 mg +CST: 4 (3-5)
				UPA-30 mg + CST: 48% (IC95: 41%-55%)		UPA-30 mg +CST: 3 (2-3)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	194 (65%)	229 (77%)	80 (26%)	UPA-15 mg + CST: 39% (IC95: 32%-46%)	<0.001	UPA-15 mg +CST: 3 (3-4)
				UPA-30 mg + CST: 51% (IC95: 44%-58%)		UPA-30 mg +CST: 2 (2-3)