

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/33/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en espondilitis anquilosante

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2022¹

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que se engloba dentro de las espondiloartritis (EspA) (1). La EA afecta a las articulaciones sacroiliacas, y la columna (2) y se ha asociado con la presencia del antígeno humano de histocompatibilidad (HLA) B27 en un 90% de los pacientes (3). Tradicionalmente el diagnóstico se basa en los criterios modificados de New York de 1984 para la EA.

La prevalencia de la EA en la población europea es del 0,1-0,5% (4). En España la incidencia anual estimada de la EA es de 7,2 casos por cada 100.00 habitantes (5). La EA es más frecuente en varones (ratio hombres/mujeres 3-2:1) (3, 6). La franja de edad donde se diagnostican la mayoría de los pacientes es entre los 30 y 45 años (7).

La principal característica clínica de la EA es el dolor lumbar inflamatorio, en relación con la presencia de sacroileítis. Otras manifestaciones clínicas incluyen la artritis periférica, la entesitis y la uveítis anterior (8, 9) siendo otras afectaciones sistémicas, como la valvulopatía aórtica o los trastornos de la conducción cardiaca, mucho menos frecuentes (10).

El pronóstico es variable y se encuentra determinado, en parte, por la presencia y el número de manifestaciones extraespinales (como uveítis, psoriasis o manifestaciones inflamatorias intestinales). Generalmente conlleva un importante deterioro de la movilidad y funcionalidad, que influyen en la calidad de vida de los pacientes (11), por lo que debe realizarse un abordaje integral del paciente, incluyendo su estado emocional (12).

El objetivo principal del tratamiento de la EA es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, conseguir una baja actividad de la misma, para lograr una mejora significativa de los signos y síntomas, controlar el daño

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 23 de septiembre de 2021.

estructural, preservar lo máximo posible la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.

Los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el sexo, el tabaco, el peso, la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad y el HLA B27 (12).

El abordaje terapéutico se basa en la terapia física y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como primera línea de tratamiento (13). En pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia se recomienda el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Los FAME son fármacos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan en la EA para reducir la inflamación, aliviar los síntomas como el dolor y evitar la progresión del daño estructural.

Los FAME utilizados en EA se dividen en tres grupos: FAME convencionales sintéticos (FAMEcs: metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina); FAME biológicos (FAMEb: inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF [adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab], inhibidores de la interleuquina 17A o anti-IL17A, [secukinumab e ixekizumab]) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd: inhibidores de las quinasas de Janus [JAK], upadacitinib).

Los FAMEcs presentan una eficacia modesta en EA, pero pueden resultar de utilidad cuando la enfermedad presenta un importante componente inflamatorio periférico. Con respecto a los FAMEb, los anti-TNF y anti-IL17A han supuesto una mejora sustancial en el tratamiento de la EA, al demostrar eficacia en casi todas las manifestaciones de la enfermedad. En la actualidad, se recomienda iniciar tratamiento con FAMEb en aquellos pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional (13).

Tabla 1 de alternativas similares (ver anexo)

UPADACITINIB (RINVOQ®)

Upadacitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional. Upadacitinib también está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa y en artritis psoriásica (APs) (14).

La dosis recomendada de upadacitinib en EA es de 15 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

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

Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, pues los datos disponibles son muy limitados.

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.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con EA 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.

Farmacología

Upadacitinib 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. Upadacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune (14).

Eficacia (14-16)

La eficacia y seguridad de upadacitinib en el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, se evaluaron en un ensayo clínico de fase II/III M16-098 (SELECT-AXIS 1).

El ensayo SELECT-AXIS 1, consta de 2 partes. En la primera (Período 1) de 14 semanas de duración (aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo), se comparó la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día (QD) frente a placebo en pacientes con EA activa y sin respuesta adecuada al tratamiento convencional. En la segunda parte del estudio (Período 2) de 90 semanas de duración (abierto), se evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg QD en todos los sujetos (grupos con tratamiento activo y placebo) que completaron el Período 1 del estudio.

En el estudio se incluyeron pacientes ≥ 18 años con EA activa definida por los criterios modificados de Nueva York 1984, con enfermedad activa definida por con una puntuación para el índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath [BASDAI] ≥ 4 y la evaluación del paciente de la puntuación total del dolor de espalda ≥ 4 en una escala de calificación numérica (de 0 a 10), y además debían haber tenido respuesta

inadecuada a al menos dos AINE o intolerancia o contraindicación a los AINE y sin exposición previa a un FAMEb o FAMEsd, pero podían haber recibido o estar en tratamiento concomitante con dosis estables de FAMEcs. También se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticoides orales. Además, los pacientes debían presentar un buen estado funcional, sin antecedentes de problemas cardiovasculares o cerebrovasculares importantes y con parámetros bioquímicos y hematológicos normales. Se excluyeron del estudio pacientes con infección activa, crónica o recurrente, con antecedentes de artritis inflamatoria diferente de EspAaxial. No se permitió la vacunación de cualquier vacuna viva dentro de las 4 semanas (8 semanas en Japón) antes de la primera dosis del fármaco del estudio.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta en la escala de evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (ASAS) de al menos el 40% (ASAS40) en la semana 14 y una mejora absoluta de ≥ 2 puntos en al menos 3 de los 4 parámetros siguientes, sin empeoramiento del restante: valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad, valoración del paciente del dolor de espalda, el grado funcional del paciente (BASFI) e inflamación definida como la media de 3 cuestiones del BASDAI sobre intensidad y duración de la rigidez matutina. Entre las variables secundarias que se analizaron controlando por multiplicidad, se incluyeron resultados de eficacia de escalas que miden la actividad de la enfermedad [ASDAS, ASDAS-PCR, BASDAI50, el grado de inflamación de la columna y articulaciones sacroilíacas por resonancia magnética (RM) del Consorcio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá (SPARCC), el grado funcional del paciente (BASFI), la movilidad espinal (BASMI), la entesitis (MASES), evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación total del dolor de espalda, inflamación y función (ASAS), el deterioro de la productividad (WPAI) y calidad de vida (ASQoL)].

La duración del estudio fue de 104 semanas (14 semanas doble ciego y 90 semanas de extensión abierta sin enmascaramiento).

Se incluyeron 187 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a recibir upadacitinib 15 mg por vía oral una vez al día (n= 93) o placebo por vía oral una vez al día (n= 94) durante 14 semanas. Después de la semana 14, en la fase de extensión abierta del estudio los pacientes asignados al brazo de placebo podían cruzar para recibir upadacitinib 15 mg QD, hasta 90 semanas.

Después de la semana 16, se permitió la terapia de rescate si los pacientes no habían logrado al menos una respuesta ASAS20 (mejoría de al menos el 20% en la escala ASAS) en dos visitas consecutivas. A partir de la semana 24, los pacientes que aún no hubiesen logrado

al menos una respuesta ASAS20 en dos visitas consecutivas suspendieron el tratamiento con el fármaco del estudio.

La aleatorización se estratificó por el valor de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs \leq límite superior de la normalidad [LSN] frente a PCR-hs $>$ LSN) y la región geográfica (Estados Unidos/Canadá, Japón, resto del mundo).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis del fármaco del estudio.

En relación con las características demográficas y de la enfermedad, estuvieron en general equilibradas. La mayoría fueron hombres (70,6%), de raza blanca (82,9%) y europeos (71,1%). La edad media fue de 45,4 años, un 5,8% eran \geq 65 años. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la EA fue de 3,5 años. Un 76,5% de los pacientes presentaban HLA-27 positivo. Todos los pacientes habían recibido previamente AINE (99,5%) a excepción de un paciente.

Con relación al tratamiento de rescate permitido, hubo ligeros desequilibrios entre los dos grupos de tratamiento del estudio durante el período controlado con placebo (semanas 0-14), una mayor proporción de pacientes del grupo de placebo respecto al grupo de upadacitinib tomó \geq 1 AINE concomitante (86,2% vs. 76,3%), FAMEcs concomitante (18,1% vs. 14,0%) y corticosteroides concomitantes (12,8% vs. 6,5%), respectivamente.

A fecha de corte de datos de 21-enero-2019, un 95,7% de los pacientes del grupo de upadacitinib 15 mg QD y un 94,7% en el brazo de placebo habían completado el periodo de 14 semanas. El corte de datos para los resultados del periodo de extensión fue el 13-febrero-2020.

Los principales resultados de eficacia del estudio SELECT-AXIS 1, se muestran en la Tabla 2 del Anexo. Las tasas de respuesta ASAS40 en la semana 14 fueron del 51,6% y 25,5% para upadacitinib y placebo, respectivamente (diferencia de respuesta 26,1%, (IC del 95%: 12,6%, 39,5%); $p < 0,001$), (Figura 1).

Entre las variables secundarias que se analizaron controlando por multiplicidad, en la semana 14, el ASDAS-PCR fue de -1,45 y -0,54, en el grupo de upadacitinib y placebo, respectivamente ($p < 0,001$), SPARCC MRI de -6,93 y -0,22, respectivamente ($p < 0,001$), BASDA150 del 45,2% y 23,4%, respectivamente ($p = 0,002$), remisión parcial ASAS del 19,4% y 1,1%, respectivamente ($p < 0,001$) y BASFI -2,29 y -1,30, respectivamente ($p < 0,001$). Las variables ASQoL, ASAS (HI), WPAI y MASES, no demostraron diferencias estadísticamente significativas.

La Figura 2 muestra las respuestas ASDAS hasta la semana 14 y en la Figura 3, los resultados de las

variables secundarias de eficacia controladas por multiplicidad en la semana 14, del estudio SELECT-AXIS 1.

Los pacientes del brazo placebo que en el periodo de extensión pasaron a recibir upadacitinib, mostraron una respuesta similar a los tratados con upadacitinib en el Periodo 1 en términos de velocidad de inicio y magnitud de mejoría después del cambio. Los datos disponibles indican que la eficacia de upadacitinib se mantuvo estable hasta la semana 64. En la Figura 4 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 por visita (desde la visita de la primera semana hasta la visita de la semana 64).

Figura 1. Respuestas ASAS40 en el ensayo M16-098 (SELECT-AXIS 1) hasta la semana 14 (15).

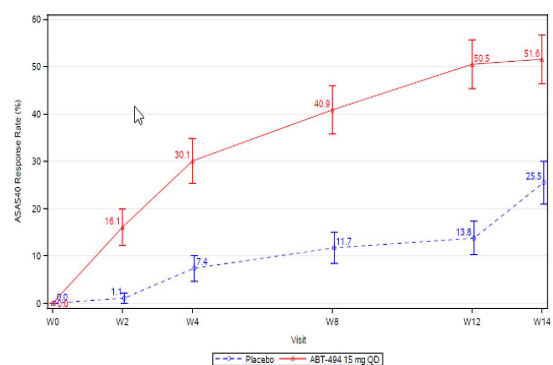
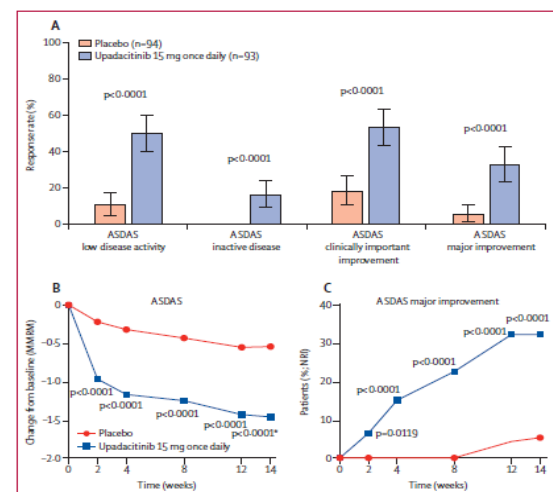


Figura 2: Respuestas ASDAS en el ensayo M16-098 (SELECT-AXIS 1) hasta la semana 14 (16)



(A) Proportion of patients with ASDAS low disease activity, ASDAS inactive disease, ASDAS clinically important improvement, and ASDAS major improvement at week 14, (B) change from baseline in mean ASDAS over time, and (C) ASDAS major improvement over time. (A, C) NRI analysis. (B) MMRM analysis. Error bars show 95%

CI. Nominal p values are shown. ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. MMRM=mixed-effect model for repeated measures. NRI=non-responder imputation. *Significant in multiplicity-controlled analysis.

Figura 3: Variables secundarias de eficacia clave del estudio M16-098 (SELECT-AXIS 1) controladas por multiplicidad en la semana 14 (16)

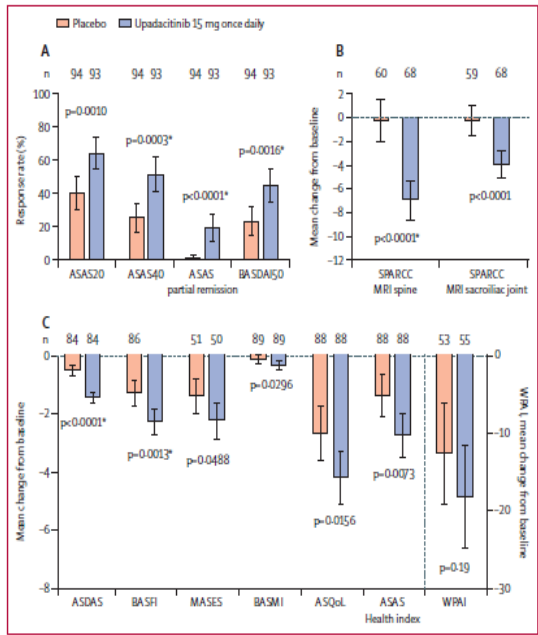
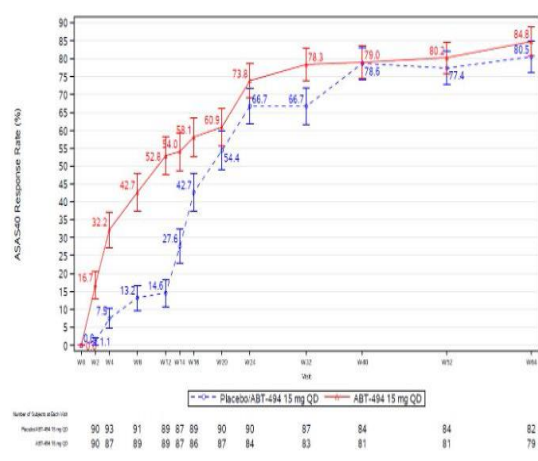


Figura 4. Respuestas ASAS40 en el ensayo M16-098 (SELECT-AXIS 1) hasta la semana 64 (15).

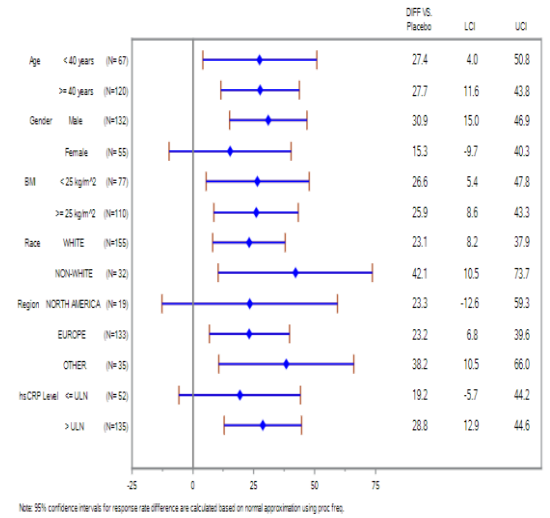


Análisis de subgrupos

En la figura 5 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos 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 subgrupos evaluados.

Figura 5: Forest Plot del análisis de subgrupos de la tasa de respuesta ASAS40 en la semana 14 (Población total del estudio M16-098, SELECT-AXIS 1) (15)



Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación del estudio es la ausencia de control activo en el ensayo clínico, el comparador fue placebo, pero la administración de placebo no es una alternativa real de tratamiento en pacientes con EA activa que no han respondido a una primera línea de tratamiento. Por tanto, no se considera que el placebo haya sido un comparador adecuado, al existir alternativas que han demostrado ser eficaces. 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.

Otra de las limitaciones del estudio SELECT-AXIS 1 es la incertidumbre con respecto a la magnitud de la eficacia a largo plazo de upadacitinib, si bien, los datos disponibles parecen indicar que la eficacia de upadacitinib se mantiene estable hasta la semana 64, para los pacientes que han respondido en la semana 14. Tampoco se dispone de datos de seguridad de upadacitinib en EA a largo plazo, aunque podría extrapolarse de los ensayos en AR.

El ensayo SELECT-AXIS 1 no se diseñó para dar respuesta a cuestiones que se plantean en práctica clínica, como la posibilidad de reducir la dosis de

upadacitinib o aumentar el intervalo de dosificación o incluso suspenderlo.

Evaluaciones por otros organismos

Actualmente no se dispone de evaluaciones de upadacitinib en EA por otros organismos.

Seguridad (14, 15)

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EA activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR: 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 nuevas señales o reacciones previamente no descritas.

Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes notificados con upadacitinib en el periodo post-comercialización incluyeron cefalea (7%), náuseas (7%), fatiga (6%) y artralgia (5%) y la neumonía en el 1% fue notificada como AA grave.

La seguridad en el estudio SELECT-AXIS 1 se evaluó en pacientes con EA que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Hasta la fecha, un total de 182 pacientes con EA había recibido ≥ 1 dosis de upadacitinib 15 mg y en 160 de los 182 (87,9%) había recibido upadacitinib ≥ 12 meses.

En el período controlado con placebo (0-14 semanas) del estudio SELECT-AXIS 1, la exposición media fue de 95 días (13,6 semanas) en ambos grupos de tratamiento. Se notificaron AA en un 62,4% vs. 55,3% de los grupos con upadacitinib y placebo, respectivamente, de los que el 29,0% y el 18,1%, respectivamente, se relacionaron con el tratamiento del estudio. Los AA relacionados con el tratamiento más frecuentes en el grupo de upadacitinib respecto al grupo placebo fueron la elevación de CPK (4,3% vs. 1,1%), elevación de ALT (2,2% vs. 0%), dolor de cabeza (2,2% vs. 1,1%), hipercolesterolemia (2,2% vs. 0%) y nasofaringitis (2,2% vs. 0%) y en el grupo control respecto al grupo de upadacitinib fueron las náuseas (4,3% vs. 0%), diarrea (2,1% vs. 0%) y hematuria (2,1% vs. 0%). Los AA graves fueron similares en ambos grupos (1,1% en cada uno), hubo un AA grave de osteoartritis espinal en un sujeto en el grupo de upadacitinib y un acontecimiento cardiovascular en un sujeto del grupo placebo. Por lo general, la mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada y motivaron la suspensión del tratamiento en un bajo porcentaje de pacientes (2,2% en

los tratados con upadacitinib frente a 3,2% con placebo). No se notificaron muertes, ni AA de especial interés de infecciones graves, infección por herpes, cáncer de piel no melanoma, linfoma, perforación gastrointestinal, disfunción renal, tuberculosis activa, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o tromboembolismo venoso (TEV), identificados con upadacitinib en otros ensayos clínicos.

El perfil de seguridad fue similar en términos generales en los pacientes que sólo recibieron upadacitinib y los pacientes que recibieron tratamiento combinado, con la excepción de tasas más altas de infecciones graves, trastornos hepáticos y elevación de CPK en los pacientes que recibieron terapia combinada.

Un total de 178 (95,2%) pacientes recibieron upadacitinib en la fase de extensión abierta del estudio SELECT-AXIS 1. En el periodo de evaluación de la seguridad de 64 semanas tampoco se informaron muertes. Las infecciones fueron también los principales AA en este periodo, seguido de los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y trastornos gastrointestinales. Los AA comunicados con más frecuencia fueron nasofaringitis, aumento de CPK en sangre, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, aumento de ALT y diarrea. Las infecciones más frecuentes con upadacitinib vs. placebo fueron: infección de vías respiratorias altas (13,5% vs. 9,5%), neumonía (0,5% vs. 0,3%), herpes zóster (0,7% vs. 0,2%), herpes simple (0,8% vs. 0,5%) y candidiasis oral (0,4% vs. <0,1%). Se notificaron AA graves por osteoartritis y periartritis, fractura de huesos faciales, fracturas múltiples y fractura de radio.

No se observó un incremento en la incidencia de infecciones por micobacterias o infecciones oportunistas graves, así como tampoco se han identificado nuevos problemas de seguridad no descritos previamente para agentes biológicos en el seguimiento más a largo plazo con upadacitinib. En relación con las infecciones oportunistas sólo se comunicaron en un paciente (2 episodios de candidiasis esofágica no grave) que se resolvieron tras la interrupción temporal del fármaco del estudio. Se notificó un carcinoma de células escamosas de lengua que no se consideró relacionado con upadacitinib. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas (ALT y AST) y aumento de CPK fueron asintomáticos y transitorios, ninguno grave. Dos pacientes cumplieron los criterios bioquímicos de la Ley de Hy. Debido a la observación de elevaciones de transaminasas con el tratamiento con upadacitinib, la posibilidad de lesión hepática inducida por fármacos sigue siendo un riesgo potencial importante para upadacitinib. Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo.

Hasta la semana 64 los valores de hemoglobina se mantuvieron sin cambios en los sujetos que recibieron upadacitinib y ningún paciente tuvo una disminución en el recuento de linfocitos de grado ≥ 3 . Los cambios en el recuento de neutrófilos con respecto al valor inicial fueron pequeños hasta la semana 64, la neutropenia es una reacción adversa frecuente con upadacitinib, como ya se había puesto de manifiesto en los estudios de AR. También se observó elevación de la creatinina sérica en los pacientes que recibieron upadacitinib, así como aumento del colesterol total, HDL-C y LDL-C e hipertrigliceridemia. En el 5,0%, el 6,1% y el 15,5% de los pacientes se notificaron valores altos para LDL-C, colesterol total y HDL-C, respectivamente, por lo que se debe determinar el perfil lipídico a las 12 semanas de iniciado el tratamiento con upadacitinib. También se notificaron aumento de peso $> 7\%$ en el 22,0% de los pacientes.

En la actualidad, los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con EA o en poblaciones especiales son limitados.

Se han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con inhibidores de la JAK, incluyendo upadacitinib. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo elevado de TVP/EP. Los factores de riesgo que se deben tener en cuenta para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, pacientes sometidos a cirugía mayor, e inmovilización prolongada. Si se presentan manifestaciones clínicas de TVP/EP, se debe discontinuar el tratamiento con upadacitinib y los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y administrarles el tratamiento adecuado.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, los episodios de uveítis observados con el tratamiento con upadacitinib fueron en pacientes con antecedentes. No se comunicaron episodios de exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) durante el tratamiento con upadacitinib, si bien hubo un paciente con EII sin antecedentes en el grupo de placebo.

Con upadacitinib, se deberá tener en cuenta la posibilidad de eventos cardiovasculares, infecciones oportunistas o de neoplasias.

Valoración del beneficio clínico

Upadacitinib en el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional ha mostrado una eficacia superior a placebo en la variable principal de eficacia ASAS40 en la semana 14, estadísticamente significativa (51,6% vs. 25,5%, respectivamente, $p < 0,001$), con un inicio rápido del efecto. Upadacitinib también demostró mejorar significativamente otras variables relacionadas con la actividad de la enfermedad (ASDAS-PCR, BASDAI50,

remisión parcial ASAS, función física (BASFI), e inflamación medida por resonancia (SPARCC MRI). Sin embargo, la magnitud del beneficio de upadacitinib en el tratamiento de la EA activa respecto a otros fármacos en esta indicación es difícil de determinar porque no existen comparaciones directas con FAME biológicos: anti-TNF o inhibidores de la interleucina 17 A. En la actualidad, los datos de seguridad a largo plazo con upadacitinib en EA son limitados y el impacto en la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con eventos cardiovasculares recientes (< 6 meses) no ha sido determinado.

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

DISCUSIÓN

Upadacitinib en el ensayo SELECT-AXIS 1 (15) ha demostrado eficacia superior a placebo en la variable principal ASAS40 en la semana 14, estadísticamente significativa (51,6% vs. 25,5%, respectivamente, $p < 0,001$), la diferencia entre los grupos de tratamiento parece observarse ya en la semana 2 y la respuesta se mantuvo hasta la semana 64. Los resultados de 5 de las 10 variables secundarias clave en la semana 14 apoyaron los resultados de la variable principal, upadacitinib comparado con placebo dio lugar a mejoras en los componentes individuales de ASAS y otras medidas de la actividad de la enfermedad, ASDAS-PCR, SPARCC MRI, BASFI y BASDAI50 (15), si bien, en las variables ASQoL, BASMI, MASES y WPAI upadacitinib no fue estadísticamente significativa. En este estudio, el grupo control fue placebo, comparador no adecuado al disponer de alternativas que han demostrado ser eficaces.

Aunque hay incertidumbre con respecto a la magnitud precisa de la eficacia a largo plazo, los resultados del estudio SELECT-AXIS-1 parecen apoyar un beneficio del tratamiento con upadacitinib que se manifiesta al menos hasta la semana 64.

No se permitió terapia de rescate hasta la semana 16 y en el momento del corte de datos el 77,5% en el grupo de placebo-upadacitinib y 76,4% en el grupo de upadacitinib-upadacitinib no precisaron terapia de rescate. En el subgrupo de pacientes que recibió medicación de rescate, solo un paciente en el grupo de placebo a upadacitinib y 2 en el grupo de upadacitinib lograron una respuesta ASAS40 en la semana 52.

Solo unos pocos pacientes que no habían alcanzado ASAS20 en la semana 16, lograron una respuesta ASAS20 posterior, así, se debe considerar la suspensión del tratamiento con upadacitinib en pacientes con EA que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento.

En el período controlado con placebo (0-14 semanas) del estudio SELECT-AXIS 1, se notificaron AA en el 62,4% de los pacientes del grupo de upadacitinib y en el 55,3% del grupo de placebo, AA graves en el 1,1% de los pacientes de cada grupo, y un 2,2% vs. 3,2% en el grupo de upadacitinib y placebo, respectivamente suspendieron el tratamiento por AA. Los AA más frecuentes fueron las infecciones (20,4% en el grupo de upadacitinib y un 26,6% en el grupo de placebo), y fueron nasofaringitis, influenza y amigdalitis con upadacitinib, aunque no se informaron infecciones graves. Otros AA frecuentes con upadacitinib fueron aumento de CPK, elevación de las transaminasas, diarrea, nasofaringitis, dolor de cabeza y en el grupo de placebo diarrea y náuseas (15). No se comunicaron muertes relacionadas con el tratamiento durante el estudio (15).

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con EA activa tratados con upadacitinib 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 upadacitinib y, en general, para los inhibidores de la JAK.

Inicialmente el estudio SELECT-AXIS 1 se diseñó como un estudio de tres brazos controlado con placebo para evaluar dos dosis de upadacitinib, 15 mg QD y 30 mg QD. Posteriormente, solo se seleccionó la dosis de 15 mg, por la mejor relación beneficio-riesgo de esta dosis en 4 estudios en AR y una revisión de otro inhibidor de JAK (tofacitinib). Y aunque el tamaño de la muestra se considera limitado dado el contexto clínico, 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 (17). El estudio tiene, además, varios criterios de valoración secundarios clave controlados por multiplicidad que evalúan no solo las características sintomáticas, sino también la movilidad espinal (BASMI), el daño estructural (SPARCC, evaluación de la inflamación de la columna por resonancia magnética), la entesitis (MASES) y la calidad de vida (ASQoL). En la EA se determina la PCR mediante una prueba de elevada sensibilidad (PCRhs), con mejor correlación con la actividad clínica de la enfermedad que la PCR. No obstante, hay estudios que muestran que sólo entre el 40% y 60% de los pacientes presentan concentraciones elevadas de PCR y la PCRhs no valora la eficacia del tratamiento farmacológico a corto plazo (18).

El abordaje terapéutico en EA se basa en la combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico. El tratamiento no farmacológico, basado

en hábitos de vida saludables (ejercicio físico, dieta, evitar tabaco, alcohol, sobrepeso, y estrés), tiene un papel importante en el manejo de la enfermedad por parte de los pacientes. 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 (respuesta ASAS20 de >70%, ASAS 40 >50%, y 35% remisión parcial ASAS), así como una menor tasa de mortalidad con su uso (19, 20). Por este motivo, constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos (4, 19-21). En pacientes con actividad de la enfermedad persistentemente alta a pesar de la administración de AINE, se recomienda iniciar tratamiento con FAME. Los FAMEsc han mostrado eficacia modesta y su uso sólo se considera en aquellos pacientes que presentan artritis periférica asociada a la EspAax, por lo que en práctica clínica se inicia con un FAMEb, primero un anti-TNF α y si no hay respuesta, bien se cambia a otro anti-TNF o a un FAMEb anti-IL17A. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos solo el 45%-50% de los pacientes consiguen una respuesta ASAS40, y entre el 15% y el 20% lograron la remisión (15).

La eficacia de los anti-TNF en pacientes con EA activa se ha demostrado en 24 ensayos controlados aleatorios, han mostrado una mejora en la actividad de la enfermedad en el 60% al 70% de los pacientes (22), en los resultados informados por los pacientes, en criterios de respuesta combinada y en la inflamación de la columna y sacroilíacas en las imágenes de resonancia magnética. Las comparaciones indirectas con metaanálisis en red de ensayos clínicos no han mostrado diferencias clínicamente significativas en la eficacia a corto plazo entre los anti-TNF en el tratamiento de la EA activa (23, 24). Por tanto, los anti-TNF se consideran alternativas terapéuticas, y la elección de un anti-TNF concreto se basará en el perfil concreto de cada paciente, sus preferencias y disponibilidad, con la excepción de pacientes con uveítis recurrente o EII coexistente.

Las comparaciones directas entre las alternativas para pacientes que no tienen o no mantienen respuestas adecuadas a un primer anti-TNF se limitan a un ensayo de infliximab frente a su biosimilar, y un ensayo abierto de infliximab frente a etanercept (25, 26). Los datos de estudios observacionales sugieren que entre el 25 y el 40% de los pacientes que cambian de un anti-TNF a otro obtendrán respuesta significativa (mejora del 50% en el índice BASDAI) al segundo anti-TNF (27-29), sin embargo, en estos estudios, no todos los pacientes cambiaron de anti-TNF debido a su ineficacia. Tampoco hay estudios que comparen directamente los riesgos y beneficios de las alternativas de tratamiento en pacientes que tienen contraindicaciones para el tratamiento con anti-TNF.

Otros FAMEb, son los inhibidores de la interleucina-17, ixekizumab y secukinumab, autorizados para el

tratamiento de la EA que no ha respondido al tratamiento convencional (30, 31), ambos han demostrado superioridad frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS40, tanto en pacientes que no habían recibido un anti-TNF como en los que habían sido previamente tratados.

Ixekizumab ha demostrado superioridad frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS40, tanto en pacientes que no habían recibido un anti-TNF como en los que habían sido previamente tratados. En el ensayo COAST-V se incluyeron pacientes (n=341) con respuesta inadecuada o intolerantes a AINE y que no habían sido tratados previamente con FAME biológicos, la respuesta ASAS40 en la semana 16 fue del 48,1% con ixekizumab 80 mg cada 4 semanas, del 33,6% con adalimumab 40 mg cada 2 semanas y del 18,4% con placebo; $p < 0,001$ en la población naïve a anti-TNF (32). En el estudio COAST-W se incluyeron pacientes (n=316) previamente tratados con al menos un anti-TNF (90% con respuesta previa inadecuada, 10% intolerantes), la respuesta ASAS40 en la semana 16 fue del 25,4% con ixekizumab 80 mg cada 4 semanas y del 12,5% con placebo. En ambos estudios, el resultado de las variables secundarias fue consistente con la variable principal (ASAS40). La eficacia alcanzada en la semana 16 se mantuvo hasta la finalización de la fase de extensión (semana 52).

Con ixekizumab se observó una respuesta ASAS40 similar en los pacientes independientemente de los niveles de PCR inicial, las puntuaciones ASDAS iniciales y las puntuaciones SPARCC. Se demostró la respuesta ASAS40 independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal inicial, puntuación BASDAI inicial y tratamiento biológico previo.

El perfil de seguridad de ixekizumab en EA es consistente con el ya conocido para este medicamento. En general, las reacciones adversas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento (32). Las reacciones adversas más frecuentes son las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis) (30).

Los datos disponibles del estudio COAST-V sugieren que la magnitud de la respuesta es mayor con ixekizumab con respecto a adalimumab. Sin embargo, la ausencia de una comparación estadística formal entre ixekizumab y adalimumab, u otros anti-TNF, no permite concluir sobre la posible existencia de diferencias relevantes entre ellos en el control de la enfermedad y/o en la progresión del daño estructural a corto, medio y/o largo plazo.

La eficacia de secukinumab en EA se ha evaluado en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y

controlados con placebo: MEASURE-1 (n=371) y MEASURE-2 (n= 219) en pacientes con enfermedad activa (31). Un 27% de los pacientes del estudio MEASURE-1 y un 33% en MEASURE-2 habían presentado una respuesta inadecuada a un anti-TNF- α . Secukinumab demostró eficacia frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS20 (variable principal). Alcanzaron una respuesta ASAS40 (variable secundaria) el 36,1% de los tratados con secukinumab 150 mg y un 10,8% de los tratados con placebo (33). Los resultados de otras variables secundarias (ASAS 5/6, ASAS remisión parcial, BASDAI50) fueron consistentes con el obtenido en la variable principal (ASAS20). Por otro lado, el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF obtuvo unos resultados de eficacia consistentes con los de la población de estudio. El efecto observado a las 16 semanas se mantuvo en la fase de extensión a las 52 semanas. Así, tras fracaso de AINE tendríamos tres alternativas de tratamiento que son los anti-TNF, anti-IL17 y el inhibidor JAK, upadacitinib. Las guías de práctica clínica recomiendan priorizar el uso de anti-TNF α como primera línea de FAMEb de forma general en la EA debido a que éstos presentan una evidencia científica mucho más extensa y una mayor experiencia de uso (12). No hay preferencia de un anti-TNF frente a otro, en base a la eficacia y seguridad que presentan. En una revisión de ensayos clínicos (24) y en un metaanálisis de 14 ensayos clínicos (34) en EA con anti-TNF, no se encontraron diferencias. Aunque no se dispone de ensayos comparativos de secukinumab o ixekizumab con los anti-TNF, las comparaciones indirectas muestran resultados comparables (4, 35, 36). El perfil de toxicidad de secukinumab es similar al de ixekizumab.

La ausencia de comparaciones directas e indirectas ajustadas de upadacitinib con secukinumab e ixekizumab y los anti-TNF α no permite concluir sobre la posible existencia de diferencias entre ellos en el control de enfermedad y/o en la progresión del daño estructural a corto, medio y/o largo plazo. En ausencia de comparaciones directas o indirectas, upadacitinib se puede considerar una alternativa terapéutica, en pacientes con EA activa, que no han respondido adecuadamente a al menos dos AINE a las dosis máximas recomendadas o toleradas durante al menos 4 semanas o con intolerancia o contraindicación a los AINE, aunque se debe considerar que la experiencia con upadacitinib es menor que con los anti-TNF y con los anti-IL17. Por otra parte, upadacitinib tiene un mecanismo de acción diferente al de sus alternativas y su administración es por vía oral.

También se debe tener en cuenta el diferente perfil de seguridad entre las alternativas, que no se dispone de datos de seguridad a largo plazo con upadacitinib y que el impacto en la morbimortalidad cardiovascular no ha sido determinado.

CONCLUSIÓN

Upadacitinib, inhibidor reversible y selectivo de las quinasas Janus (JAK), ha demostrado superioridad frente a placebo en la variable principal de eficacia, tasa de respuesta ASAS40 (51,6% vs. 25,5%; $p < 0,001$) en la semana 14, en un ensayo clínico de fase II/III. El tratamiento con upadacitinib, redujo significativamente los signos y síntomas de la enfermedad, en comparación con placebo, en la semana 14, en pacientes adultos con EA activa y con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que no habían recibido FAMEb previamente. La eficacia alcanzada en la semana 14 se mantuvo estable al menos hasta semana 64. Aunque estos resultados son clínicamente relevantes son necesarios más datos ya que hay incertidumbre en la magnitud del beneficio a largo plazo.

En general, el perfil de seguridad de upadacitinib en pacientes con EA activa es consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR, si bien, los datos de seguimiento a largo plazo son limitados. La mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones, aumento de la CPK, elevación de las transaminasas, diarrea, cefaleas, hipercolesterolemia, neutropenia, anemia y riesgo de eventos cardiovasculares. No se comunicaron muertes relacionadas con el tratamiento durante el estudio.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento con upadacitinib en pacientes con EA que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento.

Las características diferenciales de upadacitinib están relacionadas con su mecanismo de acción, que es diferente al de los otros fármacos utilizados en el tratamiento de la EA, y su vía de administración, que es la oral. Sin embargo, en ausencia de comparaciones directas e indirectas con FAMEb que demuestren diferencias en términos de eficacia y/o seguridad, y en base a los resultados disponibles, que son limitados tanto por el reducido número de pacientes que participaron en un único EC fase II/III, como por la ausencia de comparador activo y por no haberse incluido población que hubiese fracasado a una o varias terapias biológicas previas, upadacitinib es una opción terapéutica en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y no se puedan utilizar FAMEb o la respuesta a estos no es la deseada.

Aunque la decisión de tratamiento para cada paciente ha de individualizarse y, si bien upadacitinib ha demostrado ser una alternativa tras fracaso a la terapia convencional, teniendo en cuenta que los FAMEb presentan un mayor nivel de evidencia y más experiencia de uso, se debería priorizar la utilización de anti-TNF como primera línea de FAMEb de forma general en la EA. Tras fracaso de los anti-TNF únicamente los inhibidores de la IL-17 han demostrado ser eficaces en pacientes con EA.

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 para la indicación de **RINVOQ**® (upadacitinib) en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, restringiendo la financiación en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.*

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

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)

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.

BASMIlin: La puntuación compuesta de BASMI lineal (BASMIlin) se calculó utilizando los componentes de BASMI: flexión lumbar lateral; distancia del trago a la pared, flexión lumbar, rotación intermaleolar y cervical. Los puntajes para cada evaluación van de 0 a 10, y el puntaje total de BASMIlin es el promedio de los 5 puntajes de evaluación. Las puntuaciones más altas indican una disminución de la movilidad de la columna

EA: Espondilitis Anquilosante

EspAax: Espondiloartritis axial

EspAax-nr: Espondiloartritis axial no radiográfica

FAMEb: FAME biológicos.

FAMEcs: FAME convencionales sintéticos.

FMEsd: FAME sintéticos dirigidos.

HAQ-DI: medida de la función física, índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire).

MASES: Puntuación de entesitis por espondilitis anquilosante de Maastricht.

mTSS: índice total de Sharp modificado (modified Total Sharp Score). Valoración radiográfica del daño estructural.

PCR: proteína C reactiva.

Remisión parcial ASAS: puntuación absoluta de ≤ 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 discovebrales).

WPAI: Deterioro de la productividad y actividad laboral.

REFERENCIAS

1. Bohórquez Herasa C, Movasat Hadjkana A, Turrión, Nievesb A y Péreza A. Espondiloartritis. Espondilitis anquilosante. *Medicine*. 2017;12(26):1485-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121730015X>
2. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996; 15 (Suppl 1): 10–12.
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014;53(4):650-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket387>.
4. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, Haroon N, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct;71(10):1285-1299. doi: 10.1002/acr.24025.
5. Muñoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(4):498-503.
6. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4).
7. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosingspondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2005; 53:850–55.
8. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998; 352: 1137– 40.
9. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14: 337–41.
10. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (Suppl 28): S11– 15.
11. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurgical Focus*. 2008;24(1).
12. EspoGuía 2018. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización de la EspoGuía 2015. Sociedad Española de Reumatología (SER). Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualizaci%C3%B3n-2017_DEF_web.pdf.
13. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management

- recommendations for axial spondyloarthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:978-991.
14. Ficha Técnica de Rinvoq® (upadacitinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf. (Acceso marzo 2021).
 15. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Rinvoq® (upadacitinib). Procedimiento EMEA/H/C/004760/II/0005. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 16. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 394: 2108–17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6.
 17. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis (EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, Corr 1*).
 18. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 1999;26(4):971-4.
 19. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1756–65.
 20. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1438–43.
 21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Secukinumab for treating ankylosing spondylitis after inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors: Final scope (TA407). Last Update Date: Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta407/documents/final-scope>. (Acceso marzo 2021).
 22. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241–8
 23. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- α Inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and bayesian network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):481-490. doi: 10.3899/jrheum.170224. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335342.
 24. BettsKA, GriffithJ, Song Y et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* 2016; 3(2): 323- 36.
 25. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Urefia S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1605–12.
 26. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, Triolo G. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*2010; 30:1437–40.
 27. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R117.
 28. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor-alpha agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011; 50:714–720.
 29. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:71.
 30. Ficha Técnica de Taltz® (ixekizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf. (Acceso marzo 2021).
 31. Ficha Técnica de Cosentyx® (secukinumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf. (Acceso marzo 2021).
 32. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Taltz® (ixekizumab). Procedimiento EMEA/H/C/003943/II/0030. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

33. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Cosentyx® (secukinumab). Procedimiento EMEA/H/C/003729/II/0053/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0053-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
34. Chen C, Zhang XL, Xiao L, Zhang XS, Ma XL. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(11).
35. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(4):599–611.
36. Poddubnyy D, Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both? *Rheumatology (Oxford)* 2017;57(7):1145–50.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología y la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), la Alianza General de Pacientes, la Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis, 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	Upadacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Ixekizumab	Secukinumab
Presentación	Comprimidos de liberación prolongada	Vial	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Pluma precargada	Jeringa o pluma precargada
Posología	15 mg/día	5 mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 8 semanas	25 mg 2 veces a la semana o 50 mg cada semana	40 mg cada 2 semanas	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semana 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	160 mg semana 0 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente 300 mg cada 4 semanas De acuerdo a la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.
Indicación aprobada en FT o no	AR, APs, EA	AR, APs, EA, EC, CU, psoriasis	AR, APs, psoriasis, artritis Idiopática juvenil EspAax (EA y EspAx-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, EspAax (EA y EspAax-nr)	Psoriasis, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)
Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas (JAK)	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	inhibición de IL-17A	inhibición de IL-17A

REvalMed SNS
Comisión Permanente de Farmacia

Efectos adversos	IRVA, bronquitis, herpes zóster, herpes simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, aumento CPK, aumento ALT, aumento AST, aumento de peso	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del TRS, sinusitis, neumonía, bronquitis infecciones por herpes, influenza, cistitis, cefalea, fiebre, dolor abdominal, edema, fatiga, insomnio, dolor de espalda, mialgia, diarrea, estreñimiento, ERGE, conjuntivitis	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del TRS, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas, cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, prurito y fiebre.	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	Infección del TRS, Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas, Reacciones en el lugar de la inyección	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, síndrome pseudogripal, fatiga, infecciones de las vías respiratorias altas, herpes oral, pie de atleta, cefalea, rinorrea.
-------------------------	---	--	--	---	---	--	--	--

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	Upadacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Ixekizumab	Secukinumab
Contraindicaciones Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes	Embarazo, lactancia TB activa o infecciones graves activas. IH grave.	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas IC moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia Sepsis o riesgo de sepsis Infecciones activas	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves e infecciones oportunistas, en IC moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves y en IC moderada/grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves y en IC moderada/grave (clase III/IV NYHA)	Infecciones activas clínicamente importantes	Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis activa
Utilización de recursos*	No requiere administración en hospital de día	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
Conveniencia**	Administración vía oral	Administración intravenosa. Perfusión intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas. Administración por personal sanitario especializado	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección

REvalMed SNS
Comisión Permanente de Farmacia

Otras características diferenciales	Administración oral	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	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, una vez al mes La información en pacientes ≥ 75 años es escasa. No se ha estudiado en IH no en IR	Administración SC semana 0,1,2 y 3 y posteriormente cada 4 semanas No se ha estudiado en IH no en IR
* 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.								
Abreviaturas. ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CPK: creatinina fosfoquinasa; AR: Artritis reumatoide; EA: Espondilitis anquilosante; EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-r: espondiloartritis axial radiográfica; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IC: insuficiencia cardiaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRVA: Infecciones respiratorias de las vías altas; JAK: Janus quinasas; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; TRS: tracto respiratorio superior; TB: tuberculosis; SC: subcutánea, IV: intravenoso. <i>La espondilitis anquilosante (EA) también conocida como espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r)</i>								

Tabla 2. Respuesta clínica en el estudio SELECT-AXIS-1 en la semana 14.

Respuesta clínica en estudio SELECT-AXIS-1 en la semana 14					
Variable evaluada en el estudio	Upadacitinib 15 mg N=94	Placebo N=93	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
ASAS40, % de pacientes (IC del 95%) ^a	51,6% (41,5, 61,8)	25,5% (16,7; 34,3)	26,1 % (12,6; 39,5) ^{b, c}	p ≤ 0,001	4
Resultados secundarios					
	Upadacitinib (N=94)	Placebo (N=93)			
BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)	45,2% (35,0, 55,3) ^d	23,4% (14,8, 32,0)	21,8% (8,5; 35,0)	p=0,002	5
ASAS20, % de pacientes (IC del 95%) ^a	64,5% (54,8, 74,2) ^e	40,4% (30,5, 50,3)	24,1% (4,7; 38,7)	NC	-
Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95%)	19,4% (11,3, 27,4) ^e	1,1% (0,0, 3,1)	18,3% (10,0; 26,6)	p ≤ 0,001	5
Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)	16,1% (8,7, 23,6) ^e	0%	16,1% (8,7, 23,6)	NC	-
Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC 95%) ^f	49,5% (39,3, 59,6) ^e	10,6% (4,4, 16,9)	38,9% (22,5; 55,3)	NC	-
Mejoría principal ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)	32,3% (22,8, 41,8) ^e	5,3% (0,8, 9,9)	27,0% (24,9; 52,9)	NC	-
	Upadacitinib (N=84)	Placebo (N=84)			
Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^c	-0,54 (-0,71, -0,37)	-0,91 (-1,14, -0,68)	p ≤ 0,001	
	Upadacitinib (N=86)	Placebo (N=86)			
Cambio con respecto al inicio en BASFI (IC del 95%)	-2,29 (-2,73, -1,85)	-1,30	-1,00 (-1,60, -0,39)	p=0,001	
	Upadacitinib (N=68)	Placebo (N=60)			
Cambio con respecto al inicio en SPARCC MRI Spine (IC del 95%)	-6,93 (-8,58, -5,28)	-0,22 (-2,01, 1,57)	-6,71 95% (-9,01, -4,41)	p ≤ 0,001	
	Upadacitinib (N=88)	Placebo (N=88)			
Cambio con respecto al inicio en ASQoL (IC del 95%)	-4,20 (-5,12, -3,29)	-2,67 (-3,58, -1,75)	-1,54 (-2,75, -0,30)	p=0,016 NS	-
Cambio con respecto al inicio en ASAS Health Index (IC del 95%)	-2,75 (-3,84, -2,02)	-1,38 (-2,11, -0,65)	-1,37 (-2,37, -0,37)	p=0,007 NS	-
	Upadacitinib (N=89)	Placebo (N=89)			
Cambio con respecto al inicio en BASMlin (IC del 95%)	-0,37 (-0,52, -0,21)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,22 (-0,43, -0,02)	p=0,030 NS	-
	Upadacitinib (N=50)	Placebo (N=51)			
Cambio con respecto al inicio en MASES (IC del 95%)	-2,25 (-2,86, -1,64)	-1,41 (-2,02, -0,80)	-0,84 (-1,68, -0,00)	p=0,049 NS	-
	Upadacitinib (N=55)	Placebo (N=53)			
Cambio con respecto al inicio WPAI (IC del 95%)	-18,11 (-24,73, -11,50)	-12,60 (-19,04, -6,15)	-5,52 (-13,82, 2,78)	p=0,190 NS	-

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

^b variable principal

^c multiplicidad controlada p ≤ 0,001 upadacitinib vs placebo

^d multiplicidad controlada p ≤ 0,01 upadacitinib vs placebo

^e comparación no controlada por multiplicidad

^f análisis post-hoc, sin multiplicidad controlada

Para las variables binarias, los resultados de la semana 14 se basan en el análisis de la imputación de los no respondedores. Para las variables continuas, los resultados de la semana 14 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.

Abreviaturas: ASAS20 (o ASAS40) = mejoría ≥ 20% (o ≥ 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; PBO = placebo; UPA = upadacitinib