

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/30/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en Dermatitis Atópica

Fecha de publicación: 10 de mayo de 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 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 eczema extenso y sequedad, prurito intenso que conduce a rascado incesante y limitación severa del sueño y la actividad diaria) en los que las lesiones y/o el prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE) (17). La decisión de iniciar tratamiento sistémico debe incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, además de otros factores individuales como eficacia y cumplimiento de tratamientos previos, presencia de comorbilidades y preferencias del paciente (4).

En el momento de seleccionar el tratamiento sistémico a administrar, se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto y largo plazo.

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

- La ciclosporina es actualmente el tratamiento de elección en el tratamiento de la DA 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).
- 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, históricamente 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).

Los estudios realizados (cohortes retrospectivas) muestran una *supervivencia* media del tratamiento a los 20 meses del inicio del 36,67% para ciclosporina, 32,05% para metotrexato, 27,4% 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 adultos con DA grave candidatos a tratamiento sistémico, con respuesta insatisfactoria, contraindicación o intolerancia a la ciclosporina (23,24).

En el último año se han autorizado otras opciones terapéuticas - pendientes de decisión de financiación – como tralokinumab (inhibidor IL-13) (para adultos) (25) o los nuevos inhibidores de JAK quinasas como baricitinib (inhibidor JAK1/2) (para adultos) (objeto de este informe) (26), upadacitinib (inhibidor JAK1) (para adultos y adolescentes desde los 12 años) (27) y abrocitinib (inhibidor JAK1) (para adultos) (28).

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).

BARICITINIB (OLUMIANT®)

Baricitinib está autorizado en la UE para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico (además de su autorización previa para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave).

Se presenta en comprimidos de 2 mg y 4 mg. La dosis recomendada es de 4 mg una vez al día por vía oral en general, y de 2 mg para pacientes de ≥ 75 años o con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en caso de algunas interacciones farmacocinéticas(29). En

pacientes con buena respuesta sostenida y que sean candidatos a ello, puede considerarse la disminución progresiva de la dosis a 2 mg.

Se aconseja realizar una evaluación de la eficacia del tratamiento a las 8 semanas, en pacientes sin respuesta, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Farmacología

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK) JAK1 y JAK2.

Las JAK son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular, activando la expresión genética de moléculas implicadas en la hematopoyesis, inflamación y función inmune a través de activadores de la transcripción (STAT).

La DA se asocia a un incremento en la señalización a través de JAK1, JAK2, JAK3 y TIK2 (30). La vía de señalización JAK/STAT desempeña un papel esencial la desregulación de la respuesta inmune en la DA, incluyendo la sobreexpresión de la respuesta Th2, la activación de eosinófilos y la supresión de las células T reguladoras (31).

Baricitinib es sustrato del CYP3A4 y del transportador de aniones orgánicos (OAT3), la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE)2-K. La única interacción farmacocinética clínicamente relevante conocida es con inhibidores fuertes del OAT3 como probenecid y en ese caso, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. 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

La eficacia y seguridad de baricitinib administrado en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos (CET) se evaluó en 3 estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas de duración (BREEZE-AD1, -AD2 y -AD7) (26). Se permitió que los pacientes recibieran tratamiento de rescate (que incluía tratamiento tópico o sistémico), aunque en ese momento se consideraban no respondedores.

Al inicio del estudio BREEZE-AD7, todos los pacientes estaban en tratamiento concomitante con corticoides tópicos y se les permitió utilizar inhibidores de calcineurina tópicos.

Todos los pacientes que completaron estos estudios eran aptos para participar en el estudio de extensión a largo plazo (BREEZE-AD3) de hasta 2 años de tratamiento continuado.

El estudio BREEZE-AD4, fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia de baricitinib en combinación con corticosteroides tópicos

durante 52 semanas en 463 pacientes con DA de moderada a grave con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación al tratamiento con ciclosporina oral.

Los estudios BREEZE-AD1, -AD2 y -AD7 incluyeron 1.568 pacientes con DA de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala IGA, ≥ 16 en EASI, y un $BSA \geq 10\%$. Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años y habían presentado previamente una respuesta inadecuada a la medicación tópica (en los estudios AD1 y AD2 se admitió también a pacientes con intolerancia a ésta).

Características basales

En líneas generales, las características basales fueron homogéneas entre grupos en los estudios de fase III controlados por placebo (BREEZE-AD1, AD2 y AD7). La media de edad fue de 35,6 años, el 37% eran mujeres y el 66% caucásicos. Entre el 52% y el 71% habían percibido previamente un tratamiento sistémico, siendo la mayoría corticoides y ciclosporina (sólo habían recibido dupilumab entre el 3,8% y el 8,3% dependiendo del estudio). La puntuación EASI media fue de 29,3 a 33,5 puntos, y la puntuación IGA media de 41 a 52%.

La variable primaria de respuesta fueron la proporción de pacientes que alcanzó respuesta IGA 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”), con una disminución de ≥ 2 puntos desde el momento basal hasta la semana 16.

Otras variables fueron la respuesta EASI, NRS del prurito y resultados reportados por los pacientes.

Respuesta clínica

Estudios de 16 semanas en monoterapia (BREEZE-AD1, -AD2) y en combinación con CET (BREEZE-AD7)

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados a baricitinib 4 mg alcanzó una respuesta IGA de 0 o 1 (con una mejora de al menos dos puntos desde el valor base), EASI75 (entendido como una reducción del 75% del puntaje basal de esta escala), o una mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en comparación con placebo en la semana 16.

La dosis de 2 mg se mostró más efectiva respecto a placebo a la semana 16 en los estudios en monoterapia (AD1 y AD2) pero no en el estudio de combinación con corticoides tópicos (AD7) (tabla 1 del texto). La figura 1 muestra el cambio porcentual medio en el EASI respecto al basal hasta la semana 16.

El efecto sobre las escalas IGA y EASI se hizo patente entre la segunda y cuarta semana de tratamiento, para ambas dosis y en los tres estudios (independientemente de la concomitancia de corticoides tópicos). El efecto sobre la escala NRS del prurito se observó entre las semanas primera y segunda.

La respuesta al tratamiento de los diferentes subgrupos (peso, edad, sexo, raza, gravedad de la enfermedad y

tratamiento previo, incluyendo inmunosupresores) fue consistente con los resultados de la población global del estudio.

Tabla 1. Eficacia de baricitinib en la semana 16

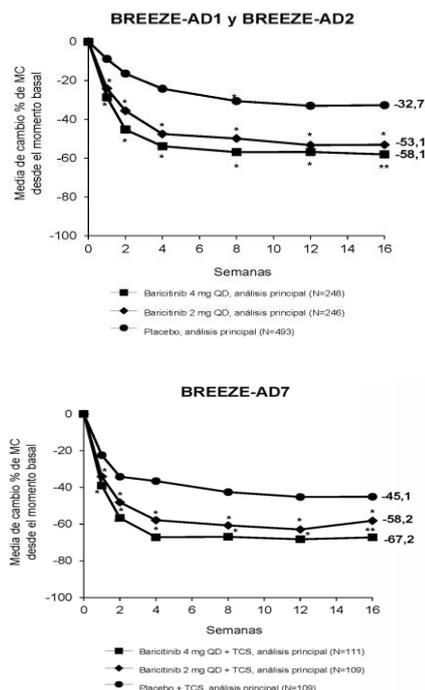
Ensayo	Monoterapia						Combinación con CET		
	BREEZE-AD1		BREEZE-AD2		BREEZE-AD7		BREEZE-AD7		
Grupo de tratamiento	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA de 0 o 1, % de respondedores	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % de respondedores	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Mejora en la NRS del prurito (≥ 4 puntos), % de respondedores	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad;

** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

Figura 1. Cambio porcentual medio en el EASI (GAC)^a



MC = mínimos cuadrados, * estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad; ** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad. ^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados. Los datos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del fármaco de estudio se consideraron no disponibles. Las medias de MC proceden del análisis mediante el modelo mixto para medidas repetidas (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM por sus siglas en inglés).

Mantenimiento de la respuesta (32-68 semanas)

Para evaluar el mantenimiento de la respuesta, 1.373 pacientes tratados con baricitinib durante 16 semanas en BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) y BREEZE-AD7 (N=292) fueron incluidos en BREEZE-AD3, un estudio de extensión a largo plazo. Se dispone de datos hasta 68 semanas de tratamiento acumulado para los pacientes de BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2, y de hasta 32 semanas para los pacientes de BREEZE-AD7. Se observó una respuesta continuada en pacientes con al menos alguna respuesta (IGA 0, 1 o 2) tras iniciar baricitinib. En concreto, en el brazo de baricitinib 2 mg, la proporción de pacientes inicialmente respondedores o parcialmente respondedores que mantuvieron un IGA < 3 fue del 72.2%. En el brazo de baricitinib 4 mg, fue del 58.6% (N=70). Compárese con el 46.2% de respuestas mantenidas en placebo (N=52).

Respuesta clínica en pacientes con experiencia o contraindicación al tratamiento con ciclosporina (estudio BREEZE-AD4)

Se incluyeron un total de 463 pacientes, que bien habían fallado (n=173), presentaban una intolerancia (n=75), o tenían contraindicado el tratamiento (n=126) con ciclosporina oral. Se trata de una subpoblación destacada dentro de la indicación por ser habitual en la práctica clínica. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta EASI75 en la semana 16. En la tabla 2 del texto se resume la variable primaria y algunas de las variables secundarias más importantes en la semana 16. Se observa una proporción significativamente mayor de pacientes que logran una reducción del 75% en el score EASI en el brazo de baricitinib 4 mg pero no con la dosis de 2 mg.

Tabla 2: Eficacia de baricitinib en combinación con CET en la semana 16 en BREEZE-AD4

Ensayo	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	93	185	92
EASI-75, % de respondedores	17,2	27,6	31,5**
IGA de 0 o 1, % de respondedores	9,7	15,1	21,7*
NSR del prurito, (≥ 4 puntos de mejora) % de respondedores	8,2	22,9*	38,2**
Cambio medio en el DLQI (EE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad;

** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

^d Los datos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del fármaco de estudio se consideraron no disponibles. Las medias de MC proceden del análisis mediante el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM).

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

En los dos estudios en monoterapia (BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2) y en el estudio en combinación con CET (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg mejoró significativamente los resultados notificados por los pacientes, incluyendo la NRS del prurito, el sueño (medido por la escala de sueño para dermatitis atópica, Atopic Dermatitis Sleep Scale, ADSS por sus siglas en inglés), el dolor de piel (NRS del dolor de piel), la calidad de vida (DLQI), sin ajuste por multiplicidad, y los síntomas de ansiedad y depresión (HADS) en la semana 16 en comparación con placebo (ver tabla 3 del texto). La dosis de 2 mg no mostró diferencias estadísticamente significativas en las escalas NRS, ADSS o SCORAD (exceptuando en el estudio AD2)

Tabla 3. Calidad de vida/Resultados reportados por los pacientes de baricitinib en monoterapia y baricitinib en combinación con CET en la semana 16 (GAC)^a

Ensayo	Monoterapia						Combinación con CET		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupo de tratamiento	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Item 2 ≥ 2-puntos de mejora, % de respond. ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
NRS del dolor de piel, cambio medio (EE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
DLQI, cambio medio (EE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
HADS, cambio medio (EE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* estadísticamente significativo vs placebo sin ajuste por multiplicidad;

** estadísticamente significativo vs placebo con ajuste por multiplicidad.

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b Los resultados mostrados son cambios en la media de MC con respecto al basal (EE). Los datos recogidos después de la administración de tratamiento de rescate o tras la interrupción permanente del fármaco de estudio se consideraron no disponibles. Las medias de MC proceden del análisis mediante el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM).

^c Item 2 de la escala ADSS: Número de veces que se despierta el paciente en una noche debido al prurito.

^d Imputación de no respondedor: Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron no respondedores. Resultados de los pacientes aptos para este análisis (pacientes con ADSS Item 2 en el basal ≥ 2).

Evaluaciones por otros organismos

HAS (Haute Autorité de Santé) (32)

Opinión favorable de reembolso. Se valora que tiene un beneficio clínico débil y ausencia de beneficio añadido

respecto a las alternativas disponibles. Se le posiciona tras fracaso de tratamientos tópicos y tratamiento sistémico con ciclosporina.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (33)

Se concluye que no hay beneficio añadido.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (34)

Utilizan los datos de una comparación indirecta que sugiere que baricitinib es menos eficaz que dupilumab. Se financia como una opción tras fallo o intolerancia de al menos un tratamiento sistémico.

Seguridad

En los ensayos clínicos de DA a 16 semanas, las RAM notificadas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con baricitinib en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en los ensayos de artritis reumatoide (AR), excepto el aumento del colesterol LDL (13,2%, menor que en AR), las infecciones por herpes simple (6,1%, mayor que en AR) y herpes zóster (más raro en DA que en AR) (1,4%). No se encontraron diferencias clínicamente relevantes entre el perfil de baricitinib en monoterapia y el que tiene en combinación con corticoides tópicos, ni tampoco entre las dos dosis.

Los datos de seguridad combinados de ambas indicaciones muestran que las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior e hipercolesterolemia (incidencia $\geq 10\%$), herpes simple y zóster, gastroenteritis, infecciones del tracto urinario, neumonía, trombocitosis, cefalea, náuseas y dolor abdominal, aumento de ALT, erupción y acné y aumento de creatina fosfoquinasa (1 – 10%). En la indicación de DA, el herpes zóster, neumonía, trombocitosis, náuseas y aumentos en la ALT fueron menos frecuentes que en AR mientras que la frecuencia de acné y aumento de CPK fue más frecuente en DA.

Otros efectos adversos detectados poco frecuentes (0,1 – 1%) fueron neutropenia, hipertrigliceridemia, diverticulitis, aumento de AST, hinchazón facial, urticaria, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda y aumento de peso.

Se describen a continuación algunas reacciones adversas de interés.

Efectos gastrointestinales y elevaciones de transaminasas

Los efectos gastrointestinales fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento. Los aumentos en la actividad en sangre de ALT y AST mostraron ser dependientes de la dosis en ensayos extendidos más allá de la semana 16, asintomáticos y transitorios.

Infecciones

La mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. *Aumento de lípidos*

En DA, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y los valores medios de colesterol total y colesterol LDL aumentaron hasta la semana 52. No hubo aumento en el cociente LDL/HDL. No se observaron aumentos dependientes de la dosis en los ensayos controlados de hasta 16 semanas para el colesterol total, colesterol LDL o colesterol HDL.

Elevaciones de creatinfosfoquinasa (CPK)

En ambas indicaciones, la mayoría de elevaciones de CPK fueron transitorias, sin repercusión clínica y no precisaron la interrupción del tratamiento.

Citopenias

No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento en los casos con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l.

No se observó asociación entre recuentos de plaquetas aumentados y acontecimientos adversos de tipo trombótico.

Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar (EP)

Se han notificado casos de TVP y EP en pacientes tratados con baricitinib tanto en los ensayos de DA como en la experiencia post-marketing en la indicación de AR. Se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo trombótico, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización.

Neoplasias

Los datos son insuficientes para determinar una relación entre la exposición a inhibidores JAK y el desarrollo de malignidades. Se están realizando evaluaciones a largo plazo.

Otros aspectos de seguridad

Despistaje de tuberculosis, vacunación e interrupción del tratamiento

Antes de iniciar tratamiento, 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, sería o si no se produce una buena respuesta a la terapia antimicrobiana.

Monitorización del tratamiento

El tratamiento requiere de monitorización analítica de niveles de lípidos (12 semanas después de iniciar el

tratamiento y posteriormente, de acuerdo a las guías), así como recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos, hemoglobina y transaminasas hepáticas (antes de iniciar tratamiento y en el seguimiento rutinario del paciente).

Poblaciones especiales

Los pacientes ≥ 75 años, aquellos con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina (ClCr) entre 30 y 60 ml/min, con infecciones crónicas o recurrentes o que toman inhibidores de OAT3 deben recibir la dosis reducida de 2 mg.

No se recomienda el uso en insuficiencia renal grave con ClCr <30 ml/min ni en insuficiencia hepática grave. No son necesarios ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

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 baricitinib en monoterapia (2mg y 4mg) y baricitinib con corticoides tópicos en pacientes no respondedores o intolerantes a ciclosporina.

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. 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 adultos con DA grave, refractarios a medicación tópica y que presenten respuesta insatisfactoria a ciclosporina A, o en los que el uso de la misma no se considere adecuado por contraindicación o intolerancia, 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).

Otras terapias han sido recientemente autorizadas por la UE para el tratamiento de adultos con DA moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico, aunque todavía disponen de decisión de financiación como tralokinumab (41), upadacitinib (27) y abrocitinib (28).

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

Al igual que dupilumab y tralokinumab, baricitinib puede utilizarse con o sin tratamiento tópico con corticosteroides inhibidores de la calcineurina.

Baricitinib no se ha comparado directamente frente a ciclosporina A ni frente a dupilumab, tralokinumab, upadacitinib, abrocitinib u otros tratamientos sistémicos. 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 (42–45), y que han sugerido algunas diferencias de eficacia entre ellos (se sugiere una superioridad de dupilumab frente a baricitinib). Sin embargo, los resultados de estos metaanálisis de comparaciones múltiples y efectos indirectos deben interpretarse con precaución y cautela porque existe un gran heterogeneidad entre los diferentes ensayos clínicos debido a diferencias relevantes de la población incluida, de las pautas de dosificación utilizadas, de los procedimientos de evaluación, de la información disponible y seleccionada sobre las medidas o variables de resultados, y del tiempo de seguimiento, entre otros factores, que pueden sesgar los efectos de los tratamientos.

Algunos estudios han caracterizado la heterogeneidad de la DA, sugiriendo la necesidad de múltiples opciones terapéuticas (46,47). En este sentido, baricitinib aporta un nuevo mecanismo de acción (inhibición de JAK) sobre los tratamientos actualmente disponibles (dupilumab).

Baricitinib (2 y 4 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 de baricitinib en la artritis reumatoide. En general, tiene un perfil de seguridad diferente al de dupilumab y tralokinumab, posiblemente más complejo. 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). Respecto al resto de tratamientos sistémicos autorizados, la seguridad a medio-largo plazo en esta indicación no está aún establecida y en la indicación de artritis reumatoide existen riesgos importantes en evaluación como acontecimientos tromboembólicos o desarrollo de neoplasias, lo que puede limitar su uso - aunque es posible que dicho perfil no sea del todo extrapolable de la población reumatológica a los pacientes con DA.

La administración por vía oral de baricitinib podría aumentar la conveniencia del tratamiento. Es posible que induzca menos inmunogenicidad que dupilumab/tralokinumab al ser un agente sintético.

CONCLUSIÓN

Baricitinib es el primer inhibidor de las quinasas JAK1 y JAK2 autorizado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Baricitinib ha demostrado un beneficio modesto 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 la semana 16, de manera estadísticamente significativa. A dosis de 4 mg también ha demostrado mejorar la calidad de vida, los resultados notificados por los pacientes y los síntomas de ansiedad y depresión. Dada la ausencia de comparaciones directas entre baricitinib y el resto de tratamientos sistémicos autorizados, no es posible establecer la eficacia relativa.

Presenta un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, aunque estas necesidades de seguimiento parecen no diferir sustancialmente de las que precisan habitualmente los pacientes con DA de moderada a severa. 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, upadacitinib o abrocitinib). 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 una monitorización estrecha.

CONSIDERACIONES FINALES GC REVALMED

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **OLUMIANT**® 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.*

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.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

*La elección entre **OLUMIANT**® (baricitinib) 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-Sifiliográficas. *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: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205485/>
9. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 1 de enero de 2007 [citado 11 de noviembre de 2021];35(1):15-20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-sensitization-in-early-age-food-13099090>
10. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* [Internet]. septiembre de 2005 [citado 26 de julio de 2021];141(9):1123-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172309/>
11. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, E R, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 26 de julio de 2021];137(1):130-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253344/>
12. Simpson EL. Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2012 [citado 26 de julio de 2021];1(1):29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253344/>
13. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer J, Milch W. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. *Hautarzt* [Internet]. agosto de 2009 [citado 26 de julio de 2021];60(8):641-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399379/>
14. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de febrero de 2013 [citado 26 de julio de 2021];131(2):428-33. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091674912017629/fulltext>
15. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, et al. Depression, Anxiety, and Dermatologic Quality of Life in Adolescents with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 [citado 26 de julio de 2021];128(3):668. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813298/>
16. Sidbury R, Davis D, Cohen D, Cordero 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, Ardern-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 (Ciqorin®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78331/FT_78331.html
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-Rodriguez 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 Farmacoclínico del Uso de Dupilumab en la Dermatitis Atópica Grave en Pacientes Adultos en el Sistema Nacional de Salud. 31 de enero de 2020;
25. European Assessment report. Tralokinumab (Adtralza®). 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
26. European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant®). 2020 [citado 27 de julio de 2021]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
27. European Public Assessment Report (EPAR). Upadacitinib (Rinvoq®) [Internet]. [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
28. Committee for Medicinal Products for Human. European Public Assessment Report (EPAR). Abrocitinib (Cibinqo®). [citado 18 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>
29. Ficha Técnica de Baricitinib (Olumiant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
30. Brandt E, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. J Clin Cell Immunol [Internet]. 2011 [citado 27 de julio de 2021];2(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994899/>
31. García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];112(7):586-600. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-inhibidores-jak-usos-dermatologia-parte-articulo-S0001731021000065>
32. Haute Autorité de Santé - OLUMIANT - Dermatitis atópica moderada a grave en adultos (baricitinib) [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237060/fr/olumiant-dermatite-atopique-moderee-a-severe-de-l-adulte-baricitinib
33. [A20-95] Baricitinib (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-95.html>
34. Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis Technology appraisal guidance. 2021 [citado 26 de enero de 2022]; Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta681
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];

- 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. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZ, 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>
43. Research - Eczema Therapies [Internet]. 2021 [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en:
<https://eczematherapies.com/research/>
44. 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/>
45. 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>
46. 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/>
47. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong P, LF E. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 28 de julio de 2021];36(3):100-3. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895955/>

GRUPO DE EXPERTOS

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 Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y 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 25/50/100mg	Dupixent® 300mg solución para inyección en jeringa precargada	Adtralza® 300mg solución para inyección subcutánea	Olumiant® 2/4 mg comprimidos recubiertos	Rinvoq® 15/30 mg comprimidos de liberación prolongada	Cibinqo® Comprimidos de 50/100/200mg
Posología	Dosis depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente (máx. 0,5 mg/kg)	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad)	600 mg al inicio y después 300 mg 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 200mg 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> AR, APs, EspA	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	-Uso solo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves, como tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas -Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento	-Requiere monitorización estrecha de su uso - Uso sólo a corto plazo por potencial nefrotoxicidad irreversible	-Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes - Se requiere de la co-administración de corticoides tópicos para respuesta óptima - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales	-Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes -Administración recomendada con corticoides tópicos para mayor eficacia - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) - Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13 - Flexibilidad en la posología que puede favorecer la eficiencia	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13
Otras características diferenciales	Uso limitado a adultos	Solo dispone de 5 estudios frente a placebo a corto plazo (8 días-10 semanas).	Primer biológico autorizado y comercializado en DA grave.	-No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de tralokinumab en población adolescente	-Primer inhibidor JAK autorizado para DA -No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de baricitinib en población adolescente	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab sin corticoides tópicos	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab

Tabla 2. Resultados principales de los estudios

ESTUDIO BREEZE-AD1 (Monoterapia a 16 semanas)						
BREEZE-AD1	BAR 2 mg (N=123)	BAR 4 mg (N=125)	Placebo (N=249)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	14 (11,4%)	21 (16,8%)	12 (4,8%)	BAR-2 mg: 6% (IC95: 0%-12%)	0,020	BAR 2 mg: 17 (9-∞)
				BAR-4 mg: 12% (IC95: 5%-19%)	<0,001	BAR 4 mg: 9 (6-20)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	23 (18,7%)	31 (24,8%)	20 (8,8%)	BAR-2 mg: 11% (IC95: 3%-19%)	0,006	BAR 2 mg: 10 (6-34)
				BAR-4 mg: 17% (IC95: 9%-25%)	<0,001	BAR 4 mg: 6 (4-12)
ESTUDIO BREEZE-AD2 (Monoterapia a 16 semanas)						
BREEZE-AD2	BAR 2 mg (N=123)	BAR 4 mg (N=123)	Placebo (N=244)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	13 (10,6%)	17 (13,8%)	11 (4,5%)	BAR-2 mg: 6% (IC95: 0%-12%)	0,026	BAR 2 mg: 17 (9-∞)
				BAR-4 mg: 9% (IC95: 2%-16%)	0,001	BAR 4 mg: 12 (7-50)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	22 (17,9%)	26 (21,1%)	15 (6,1%)	BAR-2 mg: 12% (IC95: 5%-19%)	<0,001	BAR 2 mg: 9 (6-20)
				BAR-4 mg: 15% (IC95: 7%-23%)	<0,001	BAR 4 mg: 7 (5-15)
ESTUDIO BREEZE-AD4 (En combinación con CST a 16 semanas, en pacientes con CI o intolerancia a ciclosporina)						
BREEZE-AD4	BAR 2 mg (N=123)	BAR 4 mg (N=123)	Placebo (N=244)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	19 (15,1%)	27 (21,7%)	24 (9,7%)	BAR-2 mg+CST: 5% (IC95: -2%-12%)	>0,05	No significativo
				BAR-4 mg+CST: 12% (IC95: 4%-20%)	<0,05	BAR 4 mg + CST: 9 (5-25)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	34 (27,6%)	39 (31,5%)	42 (17,2%)	BAR-2 mg+CST: 11% (IC95: 2%-20%)	>0,05	No significativo
				BAR-4 mg+CST: 15% (IC95: 6%-24%)	<0,05	BAR 4 mg + CST: 7 (5-17)
ESTUDIO BREEZE-AD7 (Combinación con CET)						
BREEZE-AD7	BAR 2 mg + TCS (N=109)	BAR 4 mg + TCS (N=111)	Placebo + TCS (N=109)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
IGA de 0 o 1, % de pacientes con IGA 0/1 a las 16 semanas.	26 (23,9%)	34 (30,6%)	16 (14,7%)	BAR-2 mg + CST: No significativo	0,082	No significativo
				BAR-4 mg + CST: 16% (IC95: 5%-27%)	<0,004	BAR 4 mg + CST: 7 (4-20)
EASI-75, % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en EASI a las 16 semanas.	47 (43,1%)	53 (47,7%)	25 (22,9%)	BAR-2 mg + CST: 20% (IC95: 8%-32%)	<0,002	BAR 2 mg + CST: 5 (4-13)
				BAR-4 mg+CST: 25% (IC95: 13-37%)	<0,001	BAR 4mg + CST: 4 (3-8)