

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**  
**PT/V1/32/2022**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en artritis psoriásica**

**Fecha de publicación: 10 de mayo de 2022<sup>1</sup>**

### **INTRODUCCIÓN**

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético, generalmente asociada a psoriasis y a un factor reumatoide negativo, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. Es una enfermedad heterogénea debido a la diversidad de fenotipos músculo esqueléticos que presenta (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis), así como a las manifestaciones extraarticulares, particularmente piel y uñas, pero también de otros órganos (uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria) (1, 2). Uno de cada cuatro pacientes con APs son positivos para el antígeno humano de histocompatibilidad (HLA) B-27 (3).

La prevalencia estimada en Europa es de 0,05-0,21%, afectando al 11-42% de los pacientes con psoriasis cutánea (4). Según datos del estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta española (EPISER 2016), la prevalencia de esta enfermedad es del 0,58% (IC 95%: 0,9-14,0) (5). La incidencia anual estimada es de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes para APs (6).

Los pacientes con APs generalmente se ven afectados por la psoriasis antes de que se desarrollen los signos de enfermedad articular. El tiempo medio de aparición de la APs es de 10 años después de que aparezcan los primeros signos de psoriasis (3). En algunos casos la enfermedad articular puede preceder en años a la psoriasis (7). La incidencia es similar en hombres y mujeres, siendo diagnosticada más frecuentemente entre la cuarta y quinta década de la vida (mediana de 48 años con un rango 40-52) (8, 9).

La evolución natural de la enfermedad produce discapacidad y afecta a la calidad de vida (4, 10, 11).

El objetivo del tratamiento de la APs es controlar la inflamación, preservar y mejorar la capacidad funcional, alcanzando la remisión clínica o mínima/baja actividad de la enfermedad (12). La remisión clínica puede ser difícil de alcanzar principalmente en APs de larga evolución, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes (13). El tratamiento debe incluir medidas no farmacológicas (fisioterapéuticas, educación sanitaria) y farmacológicas.

El abordaje farmacológico incluye antiinflamatorios no esteroideos, corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc) (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la APs periférica activa (14), siendo el metotrexato (MTX) de primera elección, por sus efectos sobre las manifestaciones articulares y la psoriasis (14-16). En las formas refractarias, en pacientes intolerantes a FAMEsc o de afectación más grave se recomienda el uso de FAME biológicos (FAMEb). Los primeros en comercializarse fueron los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ : infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab) (4, 11, 14, 17-19). Otros FAMEb que cuentan con la indicación son ustekinumab (antagonista IL-12/23), guselkumab y risankizumab (antagonistas IL-23), abatacept (CTLA4-Ig) y secukinumab e ixekizumab (antagonistas IL-17A). También está autorizado apremilast, FAME sintético con diana específica (FAME-e), inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y tofacitinib y upadacitinib (inhibidores de las JAK). *Tabla 1 de alternativas similares (ver anexo)*

### **UPADACITINIB (RINVOQ®)**

Upadacitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs. Upadacitinib se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato en APs.

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

Upadacitinib está disponible en comprimidos de liberación prolongada de 15 mg, que no se deben partir, triturar o masticar.

Los datos en pacientes  $\geq 75$  años son limitados, y no se dispone de datos en población pediátrica. Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (Tasa de filtración glomerular estimada  $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), ya que 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.

### **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

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

función inmune. Upadacitinib inhibe de manera preferente JAK1, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune (20).

### Eficacia (3, 20-24)

La eficacia y la seguridad de upadacitinib para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs, se ha evaluado en 2 ensayos clínicos (SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2) de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, y controlados con placebo y un comparador activo (adalimumab, solo SELECT-PsA-1), en pacientes de 18 años o más con APs activa de moderada a grave. No se permitieron modificaciones de dosis durante los estudios. Ambos estudios SELECT-PsA-1 (M15-572) y SELECT-PsA-2 (M15-554), se dividieron en dos periodos de tratamiento. El primer periodo doble ciego de 24 semanas controlado con placebo, y un control activo (adalimumab) en el caso del estudio SELECT-PsA-1. En un segundo periodo de extensión, de 260 semanas (5 años) en SELECT-PsA-1 y de 156 semanas (3 años) en SELECT-PsA-2, los pacientes del grupo placebo fueron re-aleatorizados a recibir upadacitinib. En ambos estudios se incluyeron dosis de upadacitinib de 15 mg y 30 mg, siendo autorizada sólo la dosis de 15 mg QD. Los resultados finales de ambos estudios de extensión se prevén para 2025.

Los pacientes de ambos estudios presentaban APs activa durante al menos 6 meses previos, según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR, por sus siglas en inglés) (25), al menos 3 articulaciones dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas y psoriasis en placas activa o antecedentes de psoriasis en placas. Los pacientes debían presentar una adecuada función renal, hepática, hematológica y sin manifestaciones extraarticulares de APs. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido > 2 FAME no biológicos o inhibidores del JAK, pacientes con antecedentes o historia de fibromialgia, artritis, espondiloartritis axial incluida la espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica o enfermedad inflamatoria de las articulaciones distintas de la APs. También se excluyeron pacientes con infecciones activas o recurrentes e invasivas, así como pacientes con perforación gastrointestinal, diverticulitis o condiciones que podrían interferir con la absorción del fármaco, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, accidente cerebrovascular reciente (en los últimos 6 meses), infarto de miocardio, stent coronario, hipertensión no controlada, trasplante de órgano reciente que requiriese inmunosupresión continua y pacientes con enfermedad desmielinizante. No se permitió la administración de cualquier vacuna viva en las 4 semanas (8 semanas en Japón) previas a la entrada en el estudio, o necesidad prevista de vacunación con virus vivos durante la participación en el estudio.

Se permitieron otros tratamientos por vía oral para el control de síntomas como dosis estables de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides.

En el estudio SELECT-PsA-1 los pacientes no debían haber estado expuestos a FAMEb, con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME convencionales. En el estudio SELECT-PsA-2, los pacientes presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAMEb.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12. Se consideraron no respondedores aquellos pacientes que en la semana 12 no hubiesen presentado una mejoría de al menos un 20% en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas respecto a la situación basal y al menos una mejoría del 20% en tres de las siguientes medidas: dolor, evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente, evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico, capacidad funcional y un reactante de fase aguda. Como variables secundarias se incluyeron, entre otras: la tasa de respuesta ACR50 y ACR70 en la semana 12, el cambio en el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire [HAQ-DI]) a las 12 semanas, la proporción de pacientes que alcanzó la mínima actividad de la enfermedad (MDA) según los criterios de Coates a las 24 semanas, el índice entesítico de Leeds (LEI), la gravedad de la dactilitis (LDI), la proporción de sujetos que lograron sIGA 0/1 (static Investigator's Global Assessment) si sIGA basal  $\geq 2$ , PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index, proporción de pacientes con una mejoría del 75% de la afectación cutánea) en la semana 16, la progresión del daño articular estructural evaluada radiográficamente utilizando el índice total de Sharp modificado (mTSS) por van der Heijde y la proporción de pacientes con progresión radiográfica (aumento del mTSS desde el inicio del estudio mayor de 0,5) se evaluó en la semana 24, mejora en la escala numérica Pain NRS que evalúa la severidad del dolor, el cambio en el valor de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR), el cambio con respecto al valor inicial en la evaluación global del médico (PGA) y el cambio desde el valor inicial en la evaluación global del paciente (PtGA), la valoración del componente físico y mental de la encuesta de salud SF-36 versión 2 (Short Form Health Survey, SF-36v2), evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue: FACIT-F]) y valoración de la calidad de vida con el cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones y 5 niveles (EQ-5D-5L) (20).

La MDA se definió como el cumplimiento de cinco de siete medidas de resultados: 1) recuento de articulaciones dolorosas  $\leq 1$ ; 2) recuento de articulaciones inflamadas  $\leq 1$ ; 3) PASI  $\leq 1$  o área superficial corporal (BSA) de psoriasis  $\leq 3\%$ ; 4) escala de calificación numérica de la evaluación del paciente del dolor  $\leq 1,5$ ; 5) evaluación global del paciente-escala de calificación numérica de actividad de la enfermedad  $\leq 2,0$ ; 6) puntuación de HAQ-DI  $\leq 0,5$  y 7) índice de entesitis de Leeds  $\leq 1$ .

Los resultados de eficacia iniciales fueron hasta la semana 24 del período 1 en ambos estudios, posteriormente se

presentaron datos de eficacia hasta la semana 56 para todos los criterios de valoración y la eficacia se evaluó en todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

SELECT-PsA-1 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 1.705 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME no biológico. Al inicio del estudio, 1.393 pacientes (82%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 1.084 pacientes (64%) recibieron metotrexato (MTX) solo de forma concomitante; y 311 pacientes (18%) estaban en monoterapia. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día, adalimumab 40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea, o placebo. En la semana 24, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo pasaron a recibir upadacitinib 15 mg o 30 mg QD de manera enmascarada. Un total de 1.626 sujetos (95,4%) y 1.548 sujetos (90,8%) continuaban con el fármaco del estudio en la semana 12 y semana 24, respectivamente.

Los sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad se estratificaron según la extensión de psoriasis ( $\geq 3\%$  de la superficie corporal área [BSA] o  $<3\%$  BSA), uso actual de al menos 1 FAME (1 vs.  $>1$ ), presencia de dactilitis (sí vs. no) y presencia de entesitis (sí vs. no). En el estudio, 285 (16,9%) pacientes interrumpieron el tratamiento entre la semana 24 y 56 (23).

SELECT-PsA-2 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 642 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME biológico. Al inicio del estudio, 296 pacientes (46%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 222 pacientes (35%) recibieron MTX solo de forma concomitante; y 345 pacientes (54%) estaban en monoterapia. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg QD o 30 mg QD o placebo. En la semana 24, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg QD o 30 mg QD de manera enmascarada. Un total de 591 sujetos (92,1%) y 543 sujetos (84,6%) completaron tratamiento del estudio en la semana 12 y en la semana 24, respectivamente.

En el estudio SELECT-PsA-2, se estratificaron por extensión de psoriasis ( $BSA \geq 3\%$  o  $BSA <3\%$ ), uso actual de al menos 1 FAME (sí o no), y número de FAMEb previos no efectivos (1 vs.  $>1$ ). Menos del 40% de los sujetos presentaban  $BSA <3\%$  por psoriasis y menos del 30% presentaron fracaso previo a más de un FAMEb. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1:1 a uno de los cuatro grupos de tratamiento: Grupo 1: upadacitinib 15 mg QD (N = 211); Grupo 2: upadacitinib 30 mg QD (N = 219); Grupo 3: placebo seguido de upadacitinib 15 mg QD (N = 106) y Grupo 4: placebo seguido de upadacitinib 30 mg QD (N = 106).

Las características demográficas de los pacientes de ambos estudios, en general, estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento de cada estudio.

La población incluida en los estudios es representativa de una población con afectación moderada-grave, tal y como sugieren las características demográficas y basales de la enfermedad.

La edad media de la población incluida fue de 50,8 años (86,1%  $< 65$  años) en el estudio SELECT-PsA-1 y de 53,4 años (80,7%  $< 65$  años) en SELECT-PsA-2, con una media de años desde el diagnóstico de APs de 6,1 vs. 10,1 años y con síntomas de APs durante una media de 9,2 vs. 13,4 años, respectivamente. Un 53,2% vs. 54,3% fueron mujeres, en los estudios SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2, respectivamente, el 88,9% vs. 88,1% de raza blanca, un 62,3% vs. 46,8% nunca había fumado y un 53,0% vs. 38,1% tampoco consumía alcohol, respectivamente. La media de articulaciones dolorosas (TJC68) fue de 20,0 vs. 24,8, la media de articulaciones inflamadas (SJC66) de 11,2 vs. 12,1, y el 49,6% vs. 61,2% de los sujetos tenían psoriasis con  $BSA \geq 3\%$  en los estudios SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2, respectivamente. La dactilitis estaba presente (definida como LDI  $>0$ ) en el 30,3% vs. 26,4% de los pacientes y la entesitis (definida como recuento total de entesitis  $>0$ ) en el 77,2% vs. 82,2% y un 31,3% vs. 34,2% presentaban espondilitis psoriásica al inicio, en SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los sujetos (49,6% vs. 61,2%) tenían una superficie corporal afectada por psoriasis ( $BSA-Ps \geq 3\%$ ) al inicio del estudio en SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2, respectivamente.

En el estudio SELECT-PsA-1, todos menos 4 sujetos habían recibido uno o más FAME no biológicos previos, un 65,6% había recibido un FAME no biológico previo, el 25,4% 2 FAME y el 8,8% 3 o más. El MTX había sido administrado al 91,7%. Hasta la semana 24, la mayoría de los sujetos (99,0%) recibieron medicamentos de forma concomitante, un 82,3% FAME no biológicos, un 66,3% AINE, y un 20,0% corticosteroides sistémicos. Hasta la semana 24, el cumplimiento medio del tratamiento fue del 99,4% y del 98,7% con upadacitinib de 15 mg y 30 mg, respectivamente, y 98,3% en el grupo de adalimumab.

En el estudio SELECT-PsA-2, el 61,0% de los sujetos había recibido un FAME biológico previo, el 18,1% dos y el 12,9% tres o más. Un 8% había presentado intolerancia a un FAME biológico previo, siendo adalimumab el más frecuente (46,6%). En este estudio, la administración de FAME no biológicos fue opcional; a los sujetos se les permitió la administración de hasta 2 FAME no biológicos concomitantes, y aquellos que estaban en tratamiento con un FAME no biológico al inicio debían continuar con la misma dosis hasta la semana 36. El MTX fue el FAME no biológico que se administró con más frecuencia (39,3%). El 15,3% recibió corticosteroides sistémicos.

En el estudio SELECT-PsA-1 se requirió al menos una lesión radiográfica o PCR *high sensitivity* (hs) elevada en los pacientes, si bien menos de la mitad (39,2% de los sujetos del estudio tenían  $\geq 1$  lesión radiográfica al inicio del estudio. La PCRhs media fue 11,22 mg/l (mediana 6,21 mg/l). La HAQ-DI media fue de 1,12 (mediana 1,13).

Los principales resultados de eficacia de los ensayos SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2 se resumen en las tablas 2 y 3 del anexo.

En ambos estudios, la respuesta ACR20 (variable primaria) fue estadísticamente significativa para upadacitinib frente a placebo en la semana 12. En SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg demostró la no inferioridad en comparación con adalimumab en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12 no obstante, no se pudo demostrar la superioridad frente a adalimumab. En la semana 24, la ACR20 de upadacitinib vs. adalimumab vs. placebo en el estudio SELECT-PsA-1 fue del 73% vs. 67% vs. 41%, y en el estudio SELECT-PsA-2 fue del 59% vs. 20% con upadacitinib y placebo. En cuanto a la respuesta ACR50 en la semana 24, fue del 52% vs. 44% vs. 15% para upadacitinib, adalimumab y placebo, respectivamente, en el estudio SELECT-PsA-1 y en el estudio SELECT-PsA-2 fue del 38% upadacitinib vs. 9% placebo. La respuesta ACR70 en la semana 24 fue del 28% vs. 23% vs. 5% para upadacitinib, adalimumab y placebo, respectivamente, en el estudio SELECT-PsA-1 y del 19% upadacitinib vs. 1% placebo, en el estudio SELECT-PsA-2. Los pacientes que recibieron upadacitinib también experimentaron mejoría en la función física (HAQ-DI) y en síntomas cutáneos (PASI 75) y una proporción mayor logró una actividad mínima de la enfermedad.

El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las respuestas observándose las mayores respuestas ACR20 tan pronto como en la semana 2 (20). Con upadacitinib 15 mg se obtuvo mejora en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas/sensibles a la palpación e inflamadas, evaluaciones globales del paciente y del médico, HAQ-DI, evaluación del dolor, y PCR de alta sensibilidad en comparación con placebo.

En ambos estudios, se observaron respuestas consistentes tanto en monoterapia como en combinación con MTX en todos los criterios de valoración principales y secundarios.

Los datos disponibles (estudios pivotaes y datos preliminares del estudio abierto de extensión) indican que la eficacia de upadacitinib 15 mg se mantiene al menos hasta la semana 56 de tratamiento.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a una mayor inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con el placebo en la semana 24 (ver anexo). Las puntuaciones de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con las puntuaciones globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS  $\leq$  0,5) fue mayor con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo en la semana 24. La inhibición de la progresión radiográfica fue significativa en la semana 24 y se mantuvo hasta la semana 56, siendo similar en los grupos de tratamiento con upadacitinib y adalimumab (23).

En el estudio SELECT-PsA-1, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física en la semana 12 con

respecto al inicio según la evaluación mediante HAQ-DI (-0,42 [IC del 95%: -0,47, -0,37]) en comparación con placebo (-0,14 [IC del 95%: -0,18, -0,09]); la mejoría en los pacientes tratados con adalimumab fue del -0,34 (IC del 95%: -0,38, -0,29). En del estudio SELECT-PsA 2, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en HAQ-DI en la semana 12 con respecto al inicio (-0,30 [IC del 95%: -0,37, -0,24]) en comparación con placebo (-0,10 [IC del 95%: -0,16, -0,03]). La mejoría en la función física se mantuvo hasta la semana 56 en ambos estudios.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36v2. En ambos estudios, los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg obtuvieron mejor puntuación que el placebo en la semana 12, estadísticamente significativa, que se mantuvo hasta la semana 56 en ambos estudios. También la puntuación FACIT-F en la semana 12 fue mejor con upadacitinib 15 mg que con placebo, estadísticamente significativa, que se mantuvo hasta la semana 56 en ambos estudios.

Upadacitinib 15 mg en monoterapia o en combinación con MTX, obtuvo mejores resultados en la variable principal de eficacia ACR20 en todos los subgrupos analizados (sexo, edad, índice de masa corporal, PCR de alta sensibilidad inicial y número de FAMES no biológicos previos).

#### *Limitaciones, validez y utilidad práctica*

El estudio SELECT-PsA-1 la falta de comparaciones directas, a excepción de adalimumab, con otros tratamientos sistémicos convencionales o biológicos, supone una limitación para poder caracterizar la eficacia relativa de upadacitinib frente a otras alternativas existentes en la actualidad.

La variable principal ACR20, a pesar de constar en la última versión de la guía que publicó la EMA en 2006 (26) para la evaluación de tratamientos en APs, no deja de estar alejadas de los objetivos perseguidos en la práctica clínica. Desde el punto de vista de la seguridad, en los estudios pivotaes no se detectó aumento del riesgo de potenciales efectos adversos relacionados con la inhibición de la JAK, en comparación con los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide (neoplasias, MACE, TEV y perforación gastrointestinal). El tamaño de la base de datos de seguridad, así como la limitada exposición de los pacientes a upadacitinib, limitan las posibilidades de detectar eventos de baja frecuencia con latencias a veces largas.

#### *Evaluaciones por otros organismos*

A fecha de la realización del informe, no se han localizado otras evaluaciones a nivel nacional de upadacitinib en artritis psoriásica. A nivel internacional el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) está actualmente evaluando upadacitinib en APs (27). La Agencia Canadiense de Medicamentos (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH) ha recomendado la financiación de upadacitinib en monoterapia o en combinación con metotrexato, para el tratamiento de

pacientes adultos con APs con respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato u otros FAME (28). La Agencia Francesa (Haute Autorité de Santé, HAS) considera que en ausencia de superioridad vs adalimumab, su lugar en terapéutica estaría tras fracaso a al menos un anti-TNF (29). El instituto independiente para la calidad y la eficiencia en la atención de la salud alemán (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), con upadacitinib en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a FAME parece haber un beneficio adicional menor, mientras que en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a FAMEb el beneficio adicional no se considera probado (30). El Comité Federal Conjunto alemán (Federal Joint Committee, G-BA) ha considerado que upadacitinib aporta un beneficio adicional sobre adalimumab en pacientes con APs activa con respuesta inadecuada o intolerantes a FAME, mientras que en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a FAMEb el beneficio adicional no se considera probado (31). El Consorcio Escocés de Medicamentos (Scottish Medicines Consortium, SMC) ha autorizado upadacitinib, en monoterapia o en combinación, para su uso en pacientes con APs, cuya enfermedad no haya respondido adecuadamente a al menos dos FAMEc (32).

### Seguridad (3, 20-24)

Los datos de seguridad de upadacitinib en APs proceden de los dos estudios pivotaes SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2 aleatorizados, doble ciego, de fase III. En total 1.827 sujetos recibieron al menos una dosis de upadacitinib (15 mg QD o 30 mg QD), 907 sujetos recibieron al menos una dosis de upadacitinib 15 mg y 359 recibieron upadacitinib 15 mg durante al menos 12 meses.

En general, el perfil de seguridad de upadacitinib en APs fue consistente con la experiencia previa en pacientes con AR. Se han incluido dos nuevas reacciones adversas frecuentes con upadacitinib (bronquitis y acné) y un cambio en la categorización de la frecuencia de herpes zóster y herpes simple (de poco frecuente a frecuente). También se han observado tasas más altas de infecciones graves y elevación de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con upadacitinib en monoterapia.

La frecuencia de efectos adversos (EA) en los estudios controlados con placebo fue del 65,9% para upadacitinib 15 mg, del 74,3% con upadacitinib 30 mg, del 64,8% con adalimumab y del 61,6% con placebo, de los que en un 33,1%, 41,3%, 39,2% y 27,2%, respectivamente, se consideró que podían estar relacionados con el tratamiento. Los EA graves se notificaron en el 4,1%, 6,9%, 3,7% y 2,7%, respectivamente, mientras que en el 4,4%, 6,4%, 5,1% y 3,8%, respectivamente, los EA llevaron a abandonar el tratamiento, debido principalmente a artropatía psoriásica en el grupo de upadacitinib 15 mg (5 eventos [0,6 eventos/100 pacientes-año]) y pirexia en el grupo de upadacitinib 30 mg (4 eventos [0,5 eventos/100 pacientes-año]).

Las reacciones adversas con upadacitinib 15 mg notificadas con mayor frecuencia en los estudios controlados con placebo en APs en la semana 24 fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (8,9%), aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK) en sangre (6,5%), nasofaringitis (4,8%), infecciones del tracto urinario (4,2%), bronquitis (3,8%), diarrea (3,6%), aumento de la enzima alaninoaminotransferasa (ALT) y cefalea (3,3% cada una) e hipertensión (3,1%). Se debe resaltar que se observó un aumento del peso corporal del 7% o más hasta la semana 24 en el 5,3% de los sujetos con placebo, en el 10,4% con upadacitinib 15 mg, y en el 12,2% con upadacitinib 30 mg.

Las reacciones adversas graves fueron del 2,7% con placebo, 4,1% con upadacitinib 15 mg y 6,9% con upadacitinib 30 mg, siendo las más frecuentes las infecciones graves, neumonía, linfopenia y elevación de ALT.

Se produjeron 2 (0,3%) muertes en el grupo placebo durante el período de 24 semanas. Posteriormente, ocurrieron 3 muertes en los grupos en tratamiento con upadacitinib, una de ellas en el grupo tratado con 30 mg durante el período de tratamiento y las otras 2 ocurrieron más de 30 días después de la última dosis, una en el grupo tratado con upadacitinib 15 mg y la otra en el grupo tratado con 30 mg. Las alteraciones analíticas observadas, además del incremento en la CPK, fueron: aumento del colesterol, creatinina, enzimas hepáticas, y neutropenia, que está en línea con los riesgos ya conocidos de los fármacos inhibidores de las JAKs. A continuación, se describen algunas de las reacciones adversas de especial interés relacionadas con los inhibidores de JAK e identificados con upadacitinib.

*Infecciones graves:* en el grupo de análisis controlado con placebo, el porcentaje de sujetos con infecciones graves fue del 0,8% para el grupo de placebo, del 0,9% para el grupo de upadacitinib 15 mg y del 2,7% para el upadacitinib 30 mg, y la infección grave notificada con más frecuencia fue la neumonía (2 el grupo placebo y 2 en el grupo de upadacitinib 15 mg y 6 en el grupo de upadacitinib 30 mg). No se informó de infecciones graves mortales con upadacitinib 15 mg. La tasa total de infecciones graves a largo plazo para upadacitinib 15 mg fue de 2,3 eventos por 100 pacientes-año y de 6 eventos por 100 pacientes-año con upadacitinib 30 mg. La infección grave más común con upadacitinib 15 mg fue la neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo al fármaco y fue mayor en los  $\geq 65$  años en todos los grupos de tratamiento y en los pacientes que recibieron tratamiento combinado, si bien no se encontraron diferencias consistentes entre los sujetos que recibieron de forma concomitante MTX u otros FAME no biológicos, si bien dado que los subgrupos presentan un tamaño pequeño, los resultados deben interpretarse con cautela. Cuando upadacitinib fue comparado con adalimumab durante el periodo de exposición a largo plazo, la tasa de incidencia de infecciones graves fue menor para adalimumab (2,1 eventos por 100 pacientes-año para upadacitinib 15 mg, 5,5

eventos por 100 pacientes-año para upadacitinib 30 mg y 1,5 eventos por 100 pacientes-año para adalimumab).

*Infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zoster):* en el grupo de análisis controlado con placebo, el porcentaje de sujetos con infecciones oportunistas fue del 0% para el grupo de placebo, del 0,2% para el grupo de upadacitinib 15 mg y del 0,6% para el upadacitinib 30 mg, no se notificaron muertes relacionadas con infecciones oportunistas. Las infecciones oportunistas comunicadas fueron uretritis por *Candida*, candidiasis oral/esofágica y criptococosis, la infección por citomegalovirus y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fueron graves. Las infecciones oportunistas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fue la candidiasis orofaríngea. La tasa global a largo plazo de infecciones oportunistas para upadacitinib 15 mg, fue de 0,5 eventos por 100 pacientes-año. No se informaron eventos en el grupo de adalimumab.

*Infección por herpes:* las infecciones por herpes zoster fueron del 0,8% con placebo, 1,0% con upadacitinib 15 mg y 2,0% con upadacitinib 30 mg, fueron graves en el 3% del grupo de upadacitinib 15 mg y en el 12% del grupo de upadacitinib 30 mg. No se comunicaron casos graves de herpes zoster y 4 sujetos suspendieron el tratamiento (uno en el grupo placebo y upadacitinib 15 mg y 2 en el upadacitinib 30 mg). Los casos de herpes zoster fueron alrededor de 2 veces superiores en los pacientes tratados con upadacitinib, en comparación con placebo. Esto concuerda con las cifras de otros inhibidores de quinasas JAK y es indicativo de un efecto de clase. La tasa de incidencia de herpes zoster ajustada por exposición fue de 3,1 eventos por 100 pacientes-año en el grupo de upadacitinib 15 mg y 6,1 eventos por 100 pacientes-año en el grupo de upadacitinib 30 mg y 0,5 eventos por 100 pacientes-año en el grupo de adalimumab.

*Tuberculosis activa:* no se han notificado casos de tuberculosis en los estudios pivotales en APs. En el conjunto de estudios en APs se ha notificado tuberculosis activa en el 4,4%, 4,5% y 5,1% de los sujetos con placebo, upadacitinib 15 mg y upadacitinib 30 mg, respectivamente.

*Neoplasias:* ajustado por exposición, las neoplasias en el grupo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fueron 0,9 neoplasias por 100 pacientes-año (N=7) y de 1 neoplasia por 100 pacientes-año en el grupo de adalimumab.

*Trastornos hepáticos:* en los estudios controlados con placebo, la mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas fueron de grado 2 (3-5 x LSN), siendo en general transitorios y asintomáticos. No hubo EA graves hepáticos con upadacitinib y tampoco sujetos que cumplieran los criterios bioquímicos de la Ley de Hy. Ajustando por la exposición, se informaron 22,5 eventos por 100 pacientes-año con upadacitinib 15 mg, 24,3 eventos por 100 pacientes-año con upadacitinib 30 mg y 30,9 eventos por 100 pacientes-año con adalimumab.

*Perforación gastrointestinal:* se comunicó un caso con upadacitinib 15 mg en combinación con MTX.

*Anemia:* en el conjunto de análisis controlado con placebo, se notificó anemia en el 0,9% con placebo, 1,1% con upadacitinib 15 mg y 5,3% con upadacitinib 30 mg. Ajustando por exposición se comunicaron 2,8 eventos por 100 pacientes-año con upadacitinib 15 mg y 6,9 eventos por 100 pacientes-año con upadacitinib 30 mg y 1,5 eventos por 100 pacientes-año con adalimumab. Hubo descenso de hemoglobina de grado 3 en el 0,2%, 0,3% y 0,5% de los pacientes con upadacitinib 15 mg, upadacitinib 30 mg y adalimumab, respectivamente.

*Neutropenia:* se comunicaron casos de neutropenia en el 0,3% de los pacientes del grupo placebo, 0,9% en el grupo de upadacitinib 15 mg y del 4,2% en el grupo de upadacitinib 30 mg. No se comunicaron casos de neutropenia grave.

*Elevación de lípidos:* el tratamiento con upadacitinib se asoció con aumentos dosis dependientes en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y HDL. No se afectó el coeficiente LDL/HDL.

*Creatina fosfoquinasa (CPK):* La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los estudios controlados con placebo se comunicaron en el 6,6% y 8,3% de sujetos en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente, en comparación con el 1,6% de los sujetos en el grupo placebo y 0,5% de los sujetos en el grupo de adalimumab. No hubo casos graves de elevación de CPK y no se notificaron casos de rabdomiólisis.

*Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event)* definidos como muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no fatales. El número de eventos por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y upadacitinib 30 mg y adalimumab fueron respectivamente 0,6, 0,2 y 0,8 eventos por 100 pacientes-año. No se comunicaron muertes por MACE.

*Tromboembolismo venoso (TEV):* se han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con inhibidores de la JAK, incluyendo upadacitinib. Los pacientes que desarrollaron TEV tenían uno o más factores de riesgo de TEV (hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, tabaquismo o comorbilidades concurrentes). No se notificaron muertes por TEV. Las tasas de eventos tromboembólicos fueron comparables entre los grupos de tratamiento upadacitinib 15 mg y 30 mg, y adalimumab (0,6, 0,4 y 0,5 eventos por 100 pacientes-año).

Las tasas de infecciones graves, trastornos hepáticos, elevación de CPK, neutropenia, anemia, y la linfopenia fueron mayores en el subgrupo de pacientes que recibía terapia combinada en comparación con la monoterapia con upadacitinib. El perfil de seguridad de upadacitinib en combinación con FAMEcs distintos a MTX, aunque limitado a un bajo número de pacientes, es menos favorable

que la combinación de upadacitinib con MTX (se notificaron más EA, EA graves, infecciones graves y alteraciones hematológicas).

En líneas generales, el seguimiento que requiere el tratamiento con upadacitinib no difiere sustancialmente de las medidas que se manejan habitualmente en el tratamiento de APs.

### Valoración del beneficio clínico

Upadacitinib 15 mg una vez al día, ha mostrado beneficio estadísticamente significativo en pacientes con APs activa de moderada a grave, en dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y doble ciego. En el estudio SELECT-PsA-1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME no biológicos, la tasa de respuesta ACR20 en la semana 12 (variable principal) con upadacitinib fue del 70,4%, con adalimumab fue del 65% y con placebo del 33,2% ( $p < 0,0001$  upadacitinib vs placebo y  $p < 0,001$ , para no inferioridad de upadacitinib vs adalimumab). En el estudio SELECT-PsA-2 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEb, la tasa de respuesta ACR20 en la semana 12 (variable principal) con upadacitinib fue del 56,9% frente al 24,1% con placebo ( $p < 0,0001$ ). El beneficio con upadacitinib se obtuvo en monoterapia y en combinación con MTX. El número de sujetos en tratamiento concomitante con otros FAME no biológicos distintos a MTX fue relativamente pequeño, por lo que se desconoce la eficacia de upadacitinib con otras combinaciones y el perfil de seguridad parece menos favorable, con una mayor frecuencia de EA, incluidos EA graves.

La eficacia de upadacitinib se ha mostrado en todas las manifestaciones principales de la psoriasis y la artritis psoriásica, incluida la poliartritis, la enfermedad axial, la entesitis, la dactilitis, el grado de afectación de la piel, la función física y la calidad de vida hasta la semana 56. Sin embargo, no se dispone de resultados de eficacia y seguridad a más largo plazo, por lo que el beneficio real y la duración óptima del tratamiento con upadacitinib en APs, se desconoce.

El estudio SELECT-PsA-1 evaluó los cambios radiográficos en la afectación articular estructural y aunque la progresión radiográfica de la enfermedad articular disminuyó de forma estadísticamente significativa en los sujetos a los que se les administró upadacitinib o adalimumab en comparación con placebo, la inhibición de la progresión radiográfica fue significativa en la semana 24 y se mantuvo hasta la semana 56, siendo similar en los grupos de upadacitinib y adalimumab.

En general, el perfil de seguridad observado con upadacitinib en pacientes con APs tratados fue consistente con el observado en AR. El perfil de seguridad de upadacitinib es complejo y requiere monitorización estrecha.

### DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes con APs periférica los FAMEsc (MTX, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina), y MTX como tratamiento inicial de elección por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (11,33-35). En caso de intolerancia o contraindicación a MTX se pueden utilizar otros FAMEsc. Si tras la adición de FAMEsc no hay mejoría y no se cuenta con más datos de pronóstico adverso (cinco o más articulaciones activamente inflamadas, daño radiográfico, VSG o PCR elevadas, manifestaciones extraarticulares, especialmente dactilitis) se puede agregar un segundo FAMEsc. En general, el uso de FAMEb o FAMEsd (de forma preferente en combinación con FAMEsc) se reserva a pacientes con fallo a los FAMEsc (33). Sobre la base de la amplia experiencia de uso, y la falta de estudios comparativos, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNF $\alpha$ , para los que además hay biosimilares comercializados (12) frente a otros FAMEb en pacientes con insuficiente respuesta a FAMEsc.

Upadacitinib es el segundo inhibidor de las kinasas JAK autorizado en APs. La eficacia de upadacitinib en APs se ha evaluado en dos estudios fase III (SELECT-PsA-1 y SELECT-PsA-2) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ambos ensayos) y adalimumab (solo SELECT-PsA-1). La población incluida en ambos estudios se considera representativa de la población diana

En el estudio SELECT-PsA-1, la respuesta ACR20 a las 12 semanas fue del 70,4% en el brazo de upadacitinib 15 mg, del 65,0% en el brazo de adalimumab y del 33,2% en el brazo de placebo. La diferencia entre upadacitinib 15 mg y placebo fue de 34,5 (IC del 95%: 28,2, 40,7),  $p < 0,0001$  estadísticamente significativa en el análisis ajustado por multiplicidad. La diferencia entre upadacitinib de 15 mg y adalimumab no alcanzó la significación estadística siendo fue de 5,6% (IC del 95%: -0,6, 11,8). Upadacitinib 15 mg fue superior a placebo y no inferior a adalimumab para la respuesta ACR20 en la semana 12. En el estudio SELECT-PsA-2, la respuesta ACR20 a las 12 semanas fue del 56,9% en el brazo de upadacitinib 15 mg y del 24,1% en el brazo de placebo, diferencia de 32,8 (IC del 95%: 24,0; 41,6),  $p < 0,0001$ , estadísticamente significativa en el análisis ajustado por multiplicidad. Los resultados en la semana 24 se asociaron con mejores beneficios para el tratamiento de las 3 principales manifestaciones de la enfermedad psoriásica (articulaciones, tejidos blandos y piel), con mejora de la función física y la calidad de vida relacionada con la salud. También los resultados en la semana 56 para los pacientes que habían completado el Período 1 de 56 semanas (39,7% de los sujetos en el estudio SELECT-PsA-1 y 49,2% de los sujetos en el estudio SELECT-PsA-2) fueron favorables a upadacitinib (3).

La respuesta ACR20 a las 12 semanas fue del 61,5% con upadacitinib en combinación con FAME no biológicos, del 70,4% con upadacitinib en combinación con MTX, y del 62,5% con upadacitinib en combinación con FAME no biológicos distintos del MTX. La diferencia en la respuesta ACR20 frente a placebo fue menor en la terapia de

combinación sin MTX (19,4; IC del 95%: 3,8, 35,1) que upadacitinib con MTX (36,8; IC del 95%: 30,2, 43,4). La respuesta ACR20 en la semana 12 para sujetos con intolerancia a FAMEb fue del 73,3% con upadacitinib 15 mg y del 38,9% con placebo y para sujetos con respuesta inadecuada a FAMEb fue del 55,4% vs. 22,7%, respectivamente (3). En ambos estudios, los resultados fueron significativamente mejores con upadacitinib frente a placebo, independientemente del número de FAME anteriores utilizados por el paciente (1 o >1). Análisis adicionales que compararon el efecto de la monoterapia frente a la combinación con upadacitinib mostraron una eficacia similar, pero el número de pacientes en tratamiento concomitante con FAME distintos a MTX (leflunomida y sulfasalazina) fue bajo, lo que refleja la práctica clínica asistencial, donde el número de pacientes tratados con otros FAMEsc es mucho menor que los tratados con MTX.

Aunque la ACR20 desde el punto de vista regulatorio se requiere como variable principal, el cumplir los criterios de ACR50 y ACR70 se considera más relevante desde el punto de vista clínico. La evaluación a las 12 semanas para el criterio de valoración principal se considera relativamente temprana, si bien se proporcionaron resultados de eficacia hasta 56 semanas que confirmaron el mantenimiento del efecto.

La MDA en la semana 24 mostró una mejora significativa en el grupo de upadacitinib 15 mg frente a placebo en los ensayos de fase III, la proporción de sujetos que alcanzaron la MDA en el estudio SELECT-PsA-1 fue del 36,6% con upadacitinib y del 11,8% con placebo (diferencia de 24,3, IC del 95%: 18,8, 29,9) y en el estudio SELECT-PsA-2 fue del 25,1% y 2,8%, respectivamente (diferencia de 22,3; IC del 95%: 16,0; 28,6). La proporción de sujetos con resolución de la entesitis (LEI = 0) en la semana 24 fue del 53,7% (IC del 95%: 47,8, 59,7) en el grupo de upadacitinib 15 mg y del 32,4% (IC del 95%: 26,5, 38,3) en el grupo placebo en el estudio SELECT-PsA-1. La resolución de la dactilitis en la semana 24 se logró en SELECT-PsA-1 en un 76,5% (IC del 95%: 69,3, 83,6) y un 39,7% (IC del 95%: 31,1, 48,2) en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. Los resultados del estudio SELECT-PsA-2 fueron del mismo orden de magnitud que en el estudio SELECT-PsA-1 para entesitis y dactilitis. También las manifestaciones cutáneas se redujeron de forma estadísticamente significativa con upadacitinib en comparación con placebo (PASI75 y sIGA) aún después de 24 semanas desde el inicio del tratamiento en ambos estudios de fase III. La proporción de pacientes con respuesta PASI75 en la semana 56 fue algo menor en los pacientes que habían estado inicialmente en el grupo de placebo que en los pacientes que recibieron upadacitinib desde el comienzo de los estudios. Además, se obtuvieron resultados positivos de FACIT-F, SF-36v2 y EQ-5D-5L con upadacitinib vs. placebo en la semana 12, sin embargo, estas comparaciones no se ajustaron por multiplicidad. Los otros criterios de valoración analizados por separado para la monoterapia y la terapia de combinación también mostraron mejor efecto de upadacitinib frente a placebo

independientemente del modo de tratamiento (monoterapia o terapia de combinación).

Los estudios pivotaes con upadacitinib en APs también mostraron beneficio en la prevención del daño estructural, en la calidad de vida y el grado de fatiga y dolor de los pacientes. Las directrices actuales de la EMA establecen que el período de observación para ver el efecto en la progresión radiográfica de un tratamiento no debe ser inferior a dos años, por tanto, los resultados mostrados de los estudios fase III con upadacitinib no se pueden considerar definitivos. En la semana 24, la mayoría de los sujetos no presentaron progresión radiográfica y la proporción de sujetos sin progresión radiográfica en la semana 56 continuó siendo elevada en todos los grupos de tratamiento.

Para los sujetos que cambiaron de placebo a upadacitinib en la semana 24, las mejoras logradas después del inicio de upadacitinib fueron similares a las observadas en sujetos que comenzaron con upadacitinib el día 1, con resultados comparables en la semana 24 y 56 (3).

Los resultados a largo plazo de los estudios en curso aportarán datos más consistentes. La incidencia de EA, en general, no fue diferente a la previamente descrita para los inhibidores JAK y en general, el perfil de seguridad fue consistente con la experiencia previa en pacientes con AR, si bien se han añadido dos nuevos EA frecuentes (bronquitis y acné), observado una mayor incidencia de infecciones en pacientes  $\geq 65$  años y las infecciones por herpes zóster y el herpes simple son consideradas ahora frecuentes.

En términos generales, el riesgo de MACE y muerte no parece mayor para upadacitinib que para adalimumab, considerado un comparador clínicamente relevante, si bien, a día de hoy, el impacto en la morbimortalidad cardiovascular de upadacitinib en pacientes con eventos cardiovasculares recientes (< 6 meses) no ha sido determinado. Por otro lado, la frecuencia de TEV con upadacitinib fue similar al MTX y más baja que con adalimumab (medido a las 48 semanas). Esta cuestión adquiere más relevancia al haberse notificado casos de TVP y tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes tratados con inhibidores de las quinasas JAK, incluyendo upadacitinib (3). Concretamente, las últimas alertas de seguridad publicadas para tofacitinib (36, 37), asocian su uso a un incremento de riesgo de TEV en pacientes con factores de riesgo tromboembólico y a un incremento de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasias malignas, no recomendándose en pacientes mayores de 65 años, fumadores o exfumadores, con factores adicionales de riesgo cardiovascular o con otros factores de riesgo de malignidad a menos que no se disponga de otra alternativa terapéutica (38). Con upadacitinib también se han informado casos de TVP/TEP por lo que en pacientes con factores de riesgo debe utilizarse con precaución (39).

En cuanto a las tasas de mortalidad, estas no difieren sustancialmente de la de los comparadores. El análisis por grupos de edad mostró un incremento en la frecuencia de EA en los pacientes de edad superior a 75 años, principalmente infecciones. Dado que se produjo una muerte por neumonitis intersticial y una por dermatomiositis, se hará un seguimiento específico de estos EA. Al igual que con otros inhibidores JAK, el tratamiento con upadacitinib requiere realizar una serie de pruebas y controles analíticos, antes de su inicio

La vía oral y la administración de una única toma diaria con upadacitinib se consideran un aspecto diferencial positivo.

Tofacitinib es otro inhibidor JAK autorizado en el tratamiento de la APs que también se administra por vía oral. Tofacitinib 5 mg cada 12 horas en combinación con FAME convencional demostró ser superior a placebo (y FAME convencional) en las co-variables principales (ACR20, HAQ-DI) en los estudios pivotaes (OPAL-BEYOND y OPAL-BROADEN). El 28-30% de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg/12h lograron un ACR50 a las 12 semanas frente a 10-15% con placebo. El 17% de pacientes lograron un ACR70 aunque los resultados fueron estadísticamente significativos solo en el estudio OPAL-BROADEN (pacientes naïve a biológicos). Con respecto a la progresión radiológica del daño articular estructural, evaluado con mTSS a los 12 meses en el estudio OPAL BROADEN, el 96% de los pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg/12h y 98% de los que recibieron adalimumab no presentaron progresión radiológica. Tofacitinib ha mostrado beneficio en la prevención del daño estructural, en la calidad de vida y el grado de fatiga y dolor de los pacientes con APs activa de moderada a grave. Los resultados favorables se confirmaron tanto en pacientes que no habían recibido aún FAMEb como en los que presentaron respuesta inadecuada a FAMEsc o FAMEb. No se dispone de datos de la comparación estadística formal entre tofacitinib y adalimumab ya que el estudio no estaba diseñado para ello (40, 41), por lo que en la actualidad no se dispone de datos comparativos directos con anti-TNF, FAMEsc o FAMEsd o FAMEb (40-42), ni tampoco frente a upadacitinib. En los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (estudio OPAL-BEYOND), los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de ambos estudios pivotaes. En el estudio clínico ORAL Surveillance (A3921133) llevada a cabo en pacientes con artritis reumatoide (AR)  $\geq$  50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un mayor riesgo de MACE con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF-alfa y mayor incidencia de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con anti-TNF (37). Actualmente, la EMA está realizando una evaluación adicional de los datos del estudio ORAL Surveillance.

De igual manera, los anticuerpos monoclonales anti-IL-12 e IL-23 han mostrado ser efectivos en el tratamiento de la

APs. Ustekinumab (inhibidor de las IL-12 y IL-23), es eficaz en el control de la artritis, aunque en menor grado que los inhibidores de anti-TNF (43). Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida asociada a la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con APs activa (44). La seguridad y eficacia de ustekinumab fue evaluada en dos ensayos (PSUMMIT I y PSUMMIT II) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con APs activa a pesar del uso de AINE o FAME. El tratamiento con ustekinumab mostró mejoras significativas en las medidas de la ACR20 en la semana 24, siendo del 42% y 45% con ustekinumab 45 mg, del 50% y 44% con ustekinumab 90 mg y del 23% y 20% con placebo, en los estudios PSUMMIT I y II, respectivamente. En cuanto a la seguridad, como otros inmunosupresores, ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes y aumentar el riesgo de presentar tumores malignos. En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa y se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa (44).

Guselkumab (inhibidor de la IL-23), (45, 46) ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, y reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico en pacientes adultos con APs activa en los estudios de fase III, DISCOVER 1 y DISCOVER 2, a pesar del tratamiento con FAMEsc, apremilast o AINE. En DISCOVER 1, el 31% de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNF $\alpha$ . En DISCOVER 2, todos los pacientes eran naïve a tratamiento biológico previo. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20 en la semana 24, siendo del 59,4% y 63,7% con guselkumab 100 mg c4s, del 52% y 64,1% con guselkumab 100 mg c8s y del 22,2% y 32,9% con placebo, en los estudios DISCOVER 1 y 2, respectivamente. Las respuestas observadas en los grupos de guselkumab fueron similares con independencia del uso concomitante de FAMEsc, incluido MTX. Además, el análisis de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el uso previo de FAMEsc (DISCOVER 1 y 2) y del uso previo de anti-TNF $\alpha$  (DISCOVER 1) no identificó diferencias en la respuesta a guselkumab entre estos subgrupos. En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab mostraron una mejoría significativa ( $p < 0,001$ ) de la función física en comparación con el placebo según el Cuestionario de evaluación HAQ-DI en la semana 24. En la semana 24 del estudio DISCOVER 2, el grupo de guselkumab c4s mostró una progresión radiológica menor estadísticamente significativa y el grupo de guselkumab c8s, una progresión numéricamente inferior que el grupo de placebo.

Los inhibidores de IL-17A secukinumab (IgG1) e ixekizumab (IgG4), han mostrado también buen control de los síntomas y progresión de la enfermedad (47, 48). La eficacia de secukinumab en APs se evaluó en dos estudios

fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (FUTURE 1 y 2). Dichos estudios se llevaron a cabo en pacientes con APs con actividad moderada. Entre un 50 y 54% de pacientes tratados con secukinumab subcutáneo c4s alcanzaron un ACR20 en la semana 24 de tratamiento, en comparación con 15%-17,3% de los pacientes tratados con placebo. Con respecto al efecto sobre las placas de psoriasis, el 61,1-63% de los pacientes tratados con secukinumab alcanzaron un PASI75 a la semana 24 de tratamiento, en comparación con 8%-16% de los pacientes tratados con placebo, en los estudios FUTURE 1 y 2, respectivamente e inhibió la progresión radiográfica al ser comparado con placebo (47). En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de los estudios (49, 50). En relación a la seguridad, la mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento (50). Se han notificado infecciones graves, neutropenia, urticaria y raros casos de reacción anafiláctica, así como nuevos casos o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (con mayor frecuencia rinitis y sinusitis) (50).

En general, los resultados obtenidos por secukinumab podrían estar en la misma línea que los publicados para infliximab (51), etanercept (52), adalimumab (53), certolizumab (54), y golimumab (55), mientras que las tasas de respuesta parecen estar por encima de las publicadas para ustekinumab (44, 56) y apremilast (57, 58). Estas apreciaciones se han visto confirmadas en comparaciones indirectas ajustadas por el método de Bucher para los anti-TNF- $\alpha$  infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab para un ACR50 en la semana 24 (59), ustekinumab (60) y secukinumab y apremilast.

Ixekizumab fue superior a adalimumab en el alivio simultáneo de las manifestaciones articulares ACR50 y cutáneas PASI100 en pacientes con APs sin respuesta a FAMEsc (61, 62), habiendo alcanzado para la pauta de administración autorizada (80 mg c4s) una tasa de respuesta ACR20 (variable principal) a las 24 semanas del 57,9%, un 57,4% para adalimumab y un 30,2% para placebo (superioridad frente a placebo del 27,8% [IC del 95%: 15,0, 40,6],  $p < 0,001$ ) en pacientes naïve para FAMEb y del 53,3% para placebo y del 19,5% en pacientes no naïve, que habían respondido inadecuadamente o presentado intolerancia a anti-TNF (superioridad del 33,8% [IC del 95%: 22,4, 45,2],  $p < 0,001$  respecto a placebo). Con respecto al efecto sobre las placas de psoriasis, los pacientes tratados con ixekizumab mostraron mejoras estadística y clínicamente relevantes en términos de PASI 75/90/100 en comparación con placebo, y también fueron favorables a ixekizumab la mayoría de las variables secundarias. Las reacciones adversas notificadas fueron mayoritariamente de intensidad leve-moderada, y tan sólo un 5,7% de ellas

motivó la suspensión del tratamiento. Además, no se observaron diferencias en el perfil de EAs debido al uso/no uso concomitante de FAME (63).

Abatacept es una proteína de fusión CTLA-4-Fc que modula al coestimulador de los linfocitos T y ha sido aprobado para el tratamiento de la APs. En el estudio pivotal NCT01860976, de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, mostró eficacia algo superior en los pacientes que no habían recibido inhibidores de TNF- $\alpha$  respecto a los que, si los habían recibido, mejorando las manifestaciones músculo-esqueléticas con buena tolerancia y con efecto modesto en las lesiones cutáneas (64).

Apremilast es un inhibidor de la PDE4 con un modesto perfil de eficacia en APs de moderada-grave (70% sPGA basal de 3, aproximadamente 30% con sPGA basal de 4). En los tres ensayos pivotaes fase III, controlados con placebo en APs, entre el 32,1%-40,7% de pacientes tratados con apremilast alcanzaron un ACR20 en la semana 16 de tratamiento, en comparación con 18,3%-19,0% de los tratados con placebo (65). No se dispone de datos que valoren mejora o retraso en la progresión radiológica de la enfermedad. Teniendo en cuenta las limitaciones inherentes de la comparación indirecta no ajustada, la eficacia de apremilast parece ser más modesta que la de los agentes biológicos actualmente autorizados. Con respecto a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al de otros inhibidores de la PDE4, con trastornos gastrointestinales como reacción adversa más frecuente, sin observarse hasta la fecha un perfil excesivamente inmunosupresor (57).

La falta de datos comparativos directos supone una limitación para poder caracterizar la eficacia relativa frente a las alternativas existentes en la actualidad. La elección del tratamiento en pacientes con APs debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso/momento evolutivo de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

Upadacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK1/JAK3, autorizado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs, en monoterapia o en combinación con metotrexato. Esta autorización está basada en dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ambos ensayos) y adalimumab (solo SELECT-PsA-1). El estudio SELECT-PsA-1 se llevó a cabo en sujetos que no habían respondido adecuadamente o que eran intolerantes o presentaban contraindicación a FAME no biológicos (FAMEsc y/o FAMEsd) y el estudio SELECT-PsA-2 en sujetos con respuesta inadecuada o intolerantes a FAMEb.

Upadacitinib a la dosis aprobada de 15 mg una vez al día, ha mostrado beneficio frente a placebo, en los signos,

síntomas, función física y calidad de vida en pacientes con APs activa de moderada a grave (ACR20 57-71%, en la semana 12 de tratamiento, frente a 24-36% con placebo). Estos resultados fueron confirmados en la semana 56. Los resultados favorables se confirmaron tanto en pacientes que fueron intolerantes o mostraron respuesta inadecuada a FAMEb como a FAME no biológicos, tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato. Además, upadacitinib disminuyó la tasa de progresión del daño estructural en comparación al grupo placebo. Upadacitinib no ha mostrado superioridad frente a adalimumab.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario, bronquitis, nasofaringitis, aumento de la CPK y ALT sanguínea, diarrea, cefalea e hipertensión. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves, neumonía, linfopenia y elevación de ALT. El perfil de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico de estos pacientes. La necesidad de seguimiento no difiere sustancialmente de la práctica clínica habitual en APs.

Dado que no se dispone de comparaciones directas, con excepción de adalimumab, no es posible establecer diferencias entre upadacitinib y otros inhibidores JAK (tofacitinib) y con los FAMEb. Tras fracaso de los FAMEsc, dada su amplia experiencia de uso y la robustez de la evidencia, se debe priorizar el uso de anti-TNF. Upadacitinib sería una alternativa terapéutica tras fracaso, respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEsc y anti-TNF.

Debe considerarse que no se dispone de resultados de eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que el beneficio real y la duración óptima del tratamiento con upadacitinib en APs se desconocen. La administración por vía oral de upadacitinib es un aspecto a considerar, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento entre este fármaco y otros FAME.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **RINVOQ**<sup>®</sup> (upadacitinib) en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs, 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. **RINVOQ** se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.*

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

## GLOSARIO

**ACR** (American College of Rheumatology): criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología que evalúa la afectación articular.

**ACR20**: mejoría de al menos un 20% en los criterios de criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) en comparación con los valores de referencia.

**BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath): evalúa la afectación axial con índices validados para la espondilitis anquilosante. La puntuación BASDAI varía de 0 (sin actividad de la enfermedad) a 10 (actividad máxima de la enfermedad). Se utiliza un punto de corte de 4 para definir la enfermedad activa.

**BSA** (Body Surface Area): área de superficie corporal afectada por la psoriasis.

**FACIT-F**: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy/Fatigue).

**FAME**: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

**FAME sintéticos convencionales** (FAMEsc): metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LEF) o ciclosporina.

**FAME sintéticos dirigidos** (FAMEsd): inhibidores de la fosfodiesterasa-4 como apremilast.

**FAME biológicos** (FAMEb): inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-12/23, inhibidores e inhibidores de la interleucina-17.

**FAME específico** (FAME-e): apremilast.

**HAQ-DI** (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire): índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud. Evalúa la severidad de la enfermedad, permite evaluar el efecto de la enfermedad en la funcionalidad del paciente. Cuestionario que mide la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades de su vida diaria.

**siGA** (static Investigator's Global Assessment): Evaluación Global del Investigador (escala 0-5).

**Itch NRS**: escala numérica de prurito (itch numeric rating scale).

**LDI**: Índice de dactilitis de LEEDS.

**LEI**: Índice de entesitis de LEEDS.

**MASES** (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) índice que evalúa la afectación de las entesitis.

**MDA** (Minimal Disease Activity): mínima actividad de la enfermedad. Los criterios de MDA en APs incluyen varios

aspectos de la enfermedad: enfermedad articular, compromiso cutáneo, evaluación de la enfermedad y del dolor por el paciente y función.

**PASDAS** (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score).

**PASI** (Psoriasis Area Severity Index): índice que mide la superficie afectada y su gravedad. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ ,  $\geq 90$ . PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones.

**PGA** (physician's global assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

**sPGA** (static Physician's Global Assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema. Se puntúa de 0 a 5, donde 0 indica blanqueamiento completo y 5 indica enfermedad grave.

**SF-36**: encuesta de salud SF-36 (Short Form Health Survey).

**sIGA** (static Investigator Global Assessment): Evaluación Global del Investigador.

**mTSS**: índice total de Sharp modificado (modified Total Sharp Score).

## REFERENCIAS

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55–78.
2. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: A closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:111–7.
3. European Public Assessment Report (EPAR). Informe público de evaluación (EPAR) de Rinvoq® (upadacitinib). Procedimiento EMEA/H/C/004760/II/0004. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (Acceso marzo 2021).
4. Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. *Dermatol Clin* 2015; 33: 127–148.
5. Bustabad Reyes MS et al. EPISER 2016. Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España. Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. *Episer 2016 study. Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77(Suppl 2):535.
6. Muñoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibañez 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.
7. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:2109-2113.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017. doi:10.1056/NEJMra1505557
9. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008;35:1354-8
10. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:685- 704.
11. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol* 2014; 94:627. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24573106>
12. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):254–268.
13. Van den Bosch F, Kavanaugh A, Kron M, Kupper H, Mease PJ. Clinical remission in patients with active psoriatic arthritis treated with adalimumab and correlations in joint and skin manifestations. *J Rheumatol.* 2015;42:952–9.

14. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:137-74.
15. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: The RESPOND study. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 541-548. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.152223>
16. Sheane BJ, Thavaneswaran A, Gladman DD, Chandran V. Attainment of minimal disease activity using methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 43 (2016), pp. 1718-1723. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160111>
17. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Aug; 28(8):1842-6.
18. Maese J, Díaz Del Campo P, Seoane-Mato D, Guerra M, Cañete JD. Effectiveness of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: A systematic review. *Rheumatol Clin* 2018;14(2):81-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089501>. doi: 10.1016/j.reuma.2016.10.005.
19. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:948-959. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2017/03/31/annrheumdis-2016-210602.full.pdf>.
20. Ficha Técnica de Rinvoq® (upadacitinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf). (Acceso marzo 2021).
21. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1227-1239. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022516>
22. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, Dokoupilova E, Keiserman M, Wang X, Zhong S, McCaskill RM, Zueger P, Pangan AL, Tillett W. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;80(3):312–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870. Epub ahead of print. PMID: 33272960; PMCID: PMC7892371.
23. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021 Oct;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838. Erratum in: *RMD Open*. 2021 Nov;7(3): PMID: 34663636; PMCID: PMC8524381.
24. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, van den Bosch FE, Tsuji S, Dokoupilova E, et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):903-919. doi: 10.1007/s40744-021-00305-z. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33913086; PMCID: PMC8217417.
25. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
26. European Medicines Agency (EMA). Clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis (CPMP/EWP/438/04). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis>.
27. Upadacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [ID2690]. In development [GID-TA10666]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10666>. (Acceso abril 2021).
28. CADTH (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health). Disponible en: <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0658%20Rinvoq%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>
29. HAS (Haute Autorité de Santé). RINVOQ® (upadacitinib) - Rhumatisme psoriasique. Disponible en: [https://www.hassante.fr/jcms/p\\_3271030/en/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique](https://www.hassante.fr/jcms/p_3271030/en/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique). (Acceso diciembre 2021).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A21-15] Upadacitinib (psoriatic arthritis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-15.html>. (Acceso julio 2021).
31. G-BA (Comité Federal Conjunto alemán (Federal Joint Committee). Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4920/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-638\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_EN.pdf)
32. SMC (Consortio Escocés de Medicamentos (Scottish Medicines Consortium). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5944/upadacitinib-rinvoq-abbreviated-final-april-2021docx-for-website.pdf>.
33. 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](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualizaci%C3%B3n-2017_DEF_web.pdf).
34. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:490-498.

35. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar; 75(3):499-510.
36. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Xeljanz® (tofacitinib): Resultados iniciales del estudio clínico sobre aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) con el uso de tofacitinib frente a inhibidores del TNF-alfa. Marzo 2021. Disponible en: el siguiente enlace de la página web de la AEMPS: [Curtas de seguridad a los profesionales sanitarios - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](https://www.aemps.gob.es/profesionales-sanitarios)
37. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Xeljanz® (tofacitinib) (Julio 2021). Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2021/DHPC-XELJANZ.pdf>.
38. Ficha Técnica de Xeljanz® (tofacitinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanzeepar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanzeepar-product-information_es.pdf)
39. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Upadacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/6089/upadacitinib\\_tractament\\_artritis\\_reumatoide\\_moderada\\_greu\\_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/6089/upadacitinib_tractament_artritis_reumatoide_moderada_greu_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
40. European Medicines Agency [Internet]. European Public Assessment Report for Xeljanz® (tofacitinib). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>. (Acceso: abril 2021).
41. Mease P., Hall S., FitzGerald O., van der Heijde D., Merola J.F, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.
42. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017. doi:10.1056/NEJMoa1615977.
43. Gladman DD. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000Research* 2016. doi: 10.12688/f1000research.9592.1
44. Ficha técnica de Stelara® (ustekinumab). Disponible en: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima).
45. Ficha técnica de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf). (Consultado abril 2021).
46. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8
47. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
48. Van Der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol* 2018. doi: 10.3899/jrheum.170429
49. European Public Assessment Report de Secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human\\_med\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
50. Ficha técnica de secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf).
51. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(8):1150-7.
52. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch F et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(7):2264-72
53. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(10):3279-89.
54. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind-randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1):48-55.
55. Ficha técnica de Simponi® (golimumab) Disponible en: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima).
56. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional nonbiological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6- month and 1-year results of the phase 3, multicentre, doubleblind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(6):990-9.
57. Ficha técnica de Otezla® (apremilast). Disponible en: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima).
58. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. 2014, *Ann Rheum Dis*, págs. 1020-1026.
59. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept,

- infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Aug; 38(4):286-93.
60. Cantudo Cuenca MD, Alegre Del Rey EJ, Fenix Caballero S, Alcalá Sanz A, Acuña Vega A, Horno Ureña F. Análisis de terapia biológica en artritis psoriásica como posibles alternativas terapéuticas equivalentes. *Farm Hosp.* 2014; Supl-1:74-5.
61. Ficha técnica de ixekizumab (Taltz®). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139360/anx\\_139360\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139360/anx_139360_es.pdf).
62. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
63. IPT Informe de posicionamiento terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en artritis psoriásica. IPT, 6/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-artritis-psoriasica.pdf?x12095>. (Acceso abril 2021).
64. Mease PJ, Gottlieb AB, Van Der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210724.
65. Ficha técnica de Otezla® (apremilast). Disponible en: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima)

## GRUPO DE EXPERTOS

### 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, 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	Tofacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab	Guselkumab
<b>Presentación</b>	Comprimidos de liberación prolongada	Comprimidos recubiertos con película	Vial	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Vial con solución inyectable y jeringa precargada	Jeringa o pluma precargada
<b>Posología</b>	15 mg/día	5 mg, 2 veces al día	5 mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 6-8 semanas	25 mg 2 veces a la semana (intervalo de 72-96h) o 50 mg una vez a la 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	50 mg cada 4 semana Con peso corporal > 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar aumentar la dosis a 100 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes	160 mg semana 0 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. De acuerdo con la respuesta clínica la dosis se puede aumentar a 300 mg cada 4 semanas	Dosis inicial de 45 mg semana 0, 4 y 12 seguida de otra dosis y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kg.	100 mg semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas. La dosis de mantenimiento puede aumentar a 100 mg cada 4 semanas a criterio medico
<b>Indicación aprobada en FT</b>	APs activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con MTX, AR, APs, EA	En combinación con MTX está indicado para el tratamiento de APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un	APs activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Puede administrarse en	APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con FAME ha sido inadecuada AR, APs, psoriasis, artritis Idiopática juvenil	APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya sido insuficiente AR, APs, artritis asociada a entesitis, artritis idiopática juvenil ,	APs activa en adultos, cuando la respuesta previa al tratamiento con FAME haya sido inadecuada AR, APs, psoriasis EspAax-r EspAax-nr	Solo, o en combinación con MTX, en APs activa y progresiva en adultos, cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha	En monoterapia o en combinación con MTX, en APS activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a	APs activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos FAME Psoriasis, APs,	APs activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con FAME ha sido inadecuada APs, psoriasis, CU, enfermedad	Solo o en combinación con MTX, en APs activa en adultos, con respuesta inadecuada o intolerancia a un FAME previo. APs, psoriasis

		tratamiento previo con un FAME AR, APs, CU	monoterapia o en combinación con MTX AR, APs, EA, EC, CU, psoriasis	EspAax (EA y EspAx-nr)	psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa, EC, CU, EspAax (EA y EspAx-nr)		sido adecuada AR, APs, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	uno o más FAME AR, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)	EspAax (EA y EspAax-nr)	Crohn	
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor selectivo y reversible de las JAK	Inhibidor selectivo de las JAK	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe la actividad del TNF- $\alpha$	Inhibe IL-17A	Inhibe IL-17A	Inhibe IL-12/23	Inhibe IL-23
<b>Efectos adversos</b>	IRVA, bronquitis, herpes zóster, herpes simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, aumento CPK, aumento ALT, aumento AST, aumento de peso	Neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción, artralgia, creatinfosfoquinasa en sangre elevada, pirexia edema periférico, fatiga	Muy frecuentes: reacción insfusional Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, bronquitis, sinusitis, infecciones por herpes virus o por influenza virus, diarrea Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma Otros: neumonía, bronquitis, fiebre, dolor abdominal, edema, fatiga, escalofríos, dolor de espalda y mialgias, diarrea, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, palpitaciones,	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, bronquitis, infección urinaria, infección cutánea Frecuentes: alergia, autoanticuerpos Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia, psoriasis Raros: pancitopenia, TBC, LES Otros: cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, prurito y fiebre.	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea Poco frecuentes: LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno Otros: dolor, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, sinusitis, neumonía; eritema, picores, hinchazón o dolor, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético.	Muy frecuentes: ninguno Frecuentes: bacterianas y víricas, leucopenias, cefalea, HTA, náuseas Poco frecuentes: sepsis, TBC, infecciones fúngicas, neoplasias del sistema linfático, tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma Raros: pancitopenia, esplenomegalia, melanoma, pericarditis, EPI, neumonitis Otros: Dolor y reacción local, exantema, náuseas, hepatitis, hipertensión, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior -Frecuentes: celulitis, infección herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea -Poco frecuentes: TBC, ICC, sepsis, neoplasias, $\uparrow$ glucosa, lípidos, trombosis, arritmia, trastornos oculares Raros:	Infección del TRS, Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas, Reacciones en el lugar de la inyección	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea, náuseas Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa Raros: reacciones anafiláticas Otros: síndrome pseudogripal, fatiga, cefalea	Muy frecuentes: nasofaringitis y cefalea Frecuentes: mialgias, dolor de espalda, cansancio, diarrea, mareos Poco frecuente: infecciones víricas vías respiratorias, infección micótica, depresión, psoriasis pustular, reacciones lugar infección Raros: reacciones anafiláticas	Aumento de ALT, nasofaringitis, aumento de AST, bronquitis, cefalea, infección del tracto respiratorio, eritema en el lugar de la inyección y dolor orofaríngeo, disminución del recuento de neutrófilos, hiperuricemia, esteatosis hepática infecciones por urticaria, tiña, gastroenteritis e infecciones por herpes simple

			conjuntivitis, infección urinaria e insomnio			vasculares, y trastornos de la sangre y/o del sistema linfático y reacciones asociadas al lugar de la inyección	reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia Otros: influenza, abscesos, insomnio, trastornos gastrointestinales, síntomas de asma, prurito, erupción y dermatitis, reacciones asociadas al lugar de la inyección.				
<b>Contraindicaciones</b> Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes	Embarazo, lactancia TB activa o infecciones graves activas. IH grave.	Embarazo, lactancia TB activa, infecciones graves activas, infecciones oportunistas, IH grave	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas IC moderada o grave (clase III/IV NYHA) - TBC activa, infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo, lactancia Sepsis o riesgo de sepsis Infecciones activas -Sepsis o riesgo de sepsis -Infecciones activas (incluyendo crónicas o localizadas)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves e infecciones oportunistas, en IC moderada o grave (clase III/IV NYHA) -TBC activa, infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves y en IC moderada/grave (clase III/IV NYHA) -TBC activa, infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo, lactancia TB o infecciones graves y en IC moderada/grave (clase III/IV NYHA) -TBC activa, infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas -IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Infecciones activas clínicamente importantes	Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis activa -Infecciones activas clínicamente relevantes (p. ej., TBC activa)	-Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., TBC activa)	-Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., TBC activa)

<b>Utilización de recursos</b>	No requiere administración en hospital de día	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	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día
<b>Conveniencia</b>	Administración vía oral	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	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección
<b>Otras características diferenciales</b>	Administración oral diaria	Administración oral	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas Perfusión IV durante 2 h	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 $\geq 75$ 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	Administración SC	Administración SC Considerar suspender el tratamiento si no hay respuesta en semana 24
<p><b>Abreviaturas.</b> ALT: alanino aminotransferasa; AR: Artritis reumatoide; AST: aspartato aminotransferasa; APs: Artritis psoriásica; CPK: creatinina fosfoquinasa; EA: Espondilitis anquilosante; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-r: espondiloartritis axial radiográfica; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IC: insuficiencia cardíaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRVA: Infecciones respiratorias de las vías altas; JAK: Janus quinasa; IL: interleuquina; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; TRS: tracto respiratorio superior; TB: tuberculosis; SC: subcutánea, IV: intravenoso. FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.v.: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.</p>											

Tabla 2. Resultados eficacia ensayo SELECT-PsA-1 (M15-572) (pacientes con respuesta inadecuada a FAME no biológicos).

Resultados eficacia ensayo SELECT-PsA-1 (M15-572)						
Variable evaluada en el estudio	Upadacitinib 15 mg	Adalimumab 40 mg	Placebo	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT ***
<b>Resultado principal</b>						
<b>ACR20</b> % pacientes ACR $\geq$ 20% en la semana 12 (IC 95%)	N=429 70,6% (66,3; 74,9)	N=429 65,0% (60,5; 69,5)	N=423 33,2% (31,6; 40,7)	UPA vs. PBO 34,5% (28% a 41%)	p < 0,0001	3 (2-4)
<b>Resultados secundarios de interés</b>						
<b>HAQ-DI</b> Cambio desde el inicio hasta la semana 12	N=404 -0,42	N=406 -0,34	N=392 -0,14	UPA vs. PBO -0,28 (-0,35 a -0,22)	p < 0,0001*	4 (3-5)
				UPA vs. ADA -0,08 (-0,15 a -0,01)	p = 0,0152	-
<b>sIGA 0/1 semana 16<sup>a</sup></b> % respondedores. Diferencia (IC 95%) Proporción de sujetos que lograron una Evaluación Global del Investigador (sIGA) estática de psoriasis de 0 o 1 y al menos una mejora de 2 puntos desde el inicio en la semana 16	N=322 41,9	N=330 38,5	N=313 41,9	UPA vs. PBO 31,1 (24,9 a 37,5)	p < 0,0001*	3 (3-4)
				UPA vs. ADA 3,4 (-4,1 a 11,0)	p = 0,3857	-
<b>PASI75 en la semana 16<sup>b</sup></b> % respondedores Respuesta del índice de gravedad del área de psoriasis (PASI) 75 en la semana 16 (para sujetos con psoriasis $\geq$ 3% BSA al inicio del estudio)	N=214 62,6	N=211 53,1	N=211 21,3	UPA vs. PBO 41,3 (32,8 a 49,8)	p < 0,0001*	2 (2-3)
				UPA vs. ADA 9,5 (0,2 a 18,9)	p = 0,0528	-
<b>Puntuación total de Sharp/van der Heijde modificada (mTSS) en APs cambio desde el inicio a la semana 24</b> Mediana Diferencia (IC 95%)	N=429 -0,04	N=429 0,01	N=423 0,25	UPA vs. PBO -0,29 (-0,44 a -0,14)	p = 0,0002	-

Efectos estimados por comparación						
<b>MDA en la semana 24</b> % respondedores Proporción de sujetos que lograron MDA en la semana 24	<b>N=429</b> 36,6	<b>N=429</b> 33,3	<b>N=423</b> 12,3	UPA vs. PBO 24,3 (18,8 a 29,8)	p < 0,0001*	4 (3-5)
				UPA vs. ADA 3,3 (-3,1 a 9,6)	p =0,3218	-
<b>Resolución de la entesitis (LEI=0) semana 24<sup>c</sup></b> % respondedores. Diferencia (IC 95%) Proporción de sujetos con resolución de entesitis (LEI = 0) en la semana 24	<b>N=270</b> 53,7	<b>N=265</b> 47,2	<b>N=241</b> 32,4	UPA vs. PBO 21,3 (13,0 a 29,7)	p < 0,0001*	5 (3-8)
				UPA vs. ADA 6,5 (-1,9 a 15,0)	p =0,1500	-
<b>ACR20 upadacitinib vs. adalimumab</b> N (% pacientes respondedores) (IC 95%) Tasa de respuesta ACR20 (no inferioridad de upadacitinib frente a adalimumab) Tasa de respuesta ACR20 (superioridad de upadacitinib frente a adalimumab)	<b>N=429</b> 70,6 (66,3, 74,9)	<b>N=429</b> 65,0% (60,5, 69,5)	<b>N=423</b> 36,2% (31,6, 40,7)	UPA vs. ADA 5,6% (-0,6% a 11,8%)	No inferioridad: p< 0,0001* Superioridad: p=0,0815	-
<b>SF-36 PCS cambio desde la situación basal</b> Mediana. Diferencia (IC 95%)	<b>N=429</b> 7,86	<b>N=429</b> 6,82	<b>N=423</b> 3,19	UPA vs. PBO 4,6 (3,67 a 5,67)	p < 0,0001*	-
				UPA vs. ADA 1,00 (0,01 a 2,00)	p =0,0475	-
<b>FACIT-F cambio desde la situación basal</b> Mediana. Diferencia (IC 95%)	<b>N=429</b> 6,3	<b>N=429</b> 5,7	<b>N=423</b> 2,8	UPA vs. PBO 3,5 (2,4 a 4,7)	p < 0,0001*	-
				UPA vs. ADA 0,7 (-0,15 a 1,8)	p =0,2678	-

<b>Resolución de la dactilitis (LDI=0) en la semana 24<sup>d</sup></b> % respondedores. Diferencia (IC 95%) Proporción de sujetos con resolución de dactilitis (LDI = 0) en la semana 24	<b>N=136</b> 76,5	<b>N=127</b> 74,0	<b>N=126</b> 39,7	UPA vs. PBO 36,8 (-25,7 a -47,9)	p < 0,0001*	3 (2-4)
				UPA vs. ADA 2,5 (-8,0 a 12,9)	p =0,5615	-
<b>Evaluación del dolor por los pacientes desde la situación basal</b> Mediana LS. Diferencia (IC 95%) Cambio con respecto al valor inicial en la evaluación del dolor del paciente NRS (superioridad de upadacitinib frente a adalimumab)	<b>N=429</b> -2,3	<b>N=429</b> -2,3	<b>N=423</b> -0,9	UPA vs. PBO -1,3 (-1,6 a -1,0)	p < 0,0001*	-
				UPA vs. ADA 0,0 (-0,3 a 0,3)	p =0,8970	-
<b>SAPS cambio desde el inicio en la semana 16</b> Mediana LS. Diferencia (IC 95%) Cambio desde el inicio en el cuestionario de autoevaluación de síntomas de psoriasis (SAPS) en la semana 16	<b>N=429</b> -25,3	<b>N=429</b> -22,7	<b>N=423</b> -8,2	UPA vs. PBO -17,1 (-19,6 a -14,6)	p < 0,0001*	-
				UPA vs. ADA -2,5 (-5,0 a -0,0)	p =0,0498	-
<b>Resultados de otras variables de interés</b>						
<b>ACR20</b> % pacientes ACR $\geq$ 20% en la semana 24	<b>73%</b>	<b>67%</b>	<b>41%</b>	UPA vs. PBO 32% UPA vs. ADA 6%	-	-
<b>ACR50</b> % pacientes ACR $\geq$ 50% en la semana 24	<b>52%</b>	<b>44%</b>	<b>15%</b>	UPA vs. PBO 37% UPA vs. ADA 8%	-	-
<b>ACR70</b> % pacientes ACR $\geq$ 70% en la semana 24	<b>28%</b>	<b>23%</b>	<b>5%</b>	UPA vs. PBO 23% UPA vs. ADA 5%	-	-
(**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera (***) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05						

Abreviaturas: UPA=upadacitinib; PBO=placebo; ADA=adalimumab; ACR20=mejoría  $\geq$ 20% según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); MDA=actividad mínima de la enfermedad; PASI75= mejoría  $\geq$ 75% en el índice de gravedad y área de la psoriasis; HAQ-DI=Disability Index of the Health Assessment Questionnaire): índice de discapacidad del

cuestionario de evaluación de la salud; sIGA 0/1= sIGA (static Investigator Global Assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis.

Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis.

Fecha corte datos semana 24: 13-Diciembre-2019

p-values with \* are statistically significant in the multiplicity adjusted analysis, under strong control of the overall type I error.

- a. In patients with sIGA  $\geq 2$  at baseline (n = 322, 330 313, respectively).
- b. In patients with  $\geq 3\%$  BSA psoriasis at baseline (n = 214, 211, 211, respectively).
- c. In patients with enthesitis at baseline (n = 270, 265, 241, respectively).
- d. In patients with dactylitis at baseline (n = 136, 127, 126, respectively).

Tabla 3. Resultados eficacia ensayo SELECT-PsA-2 (M15-574) (pacientes con respuesta inadecuada a FAME biológicos).

Resultados eficacia ensayo SELECT-PsA-2 (M15-574)					
Variable evaluada en el estudio	Upadacitinib 15 mg	Placebo	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***
<b>Resultado principal (variable primaria)</b>					
<b>ACR20</b> % pacientes $\geq 20\%$ en la semana 12 (IC 95%)	<b>N=211</b> 56,9% (50,2; 63,3)	<b>N=212</b> 24,1% (18,3; 29,8)	UPA vs. PBO 32,8% (24,0% a 41,6%)	p < 0,0001	3 (2-4)
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
<b>HAQ-DI</b> Cambio desde el inicio en la semana 12	<b>N=199</b> -0,30 (-0,37; -0,24)	<b>N=180</b> -0,10 (-0,16; -0,03)	UPA vs. PBO -0,21 (-0,30 a -0,12)	p < 0,0001*	-
<b>sIGA 0/1 semana 16<sup>a</sup></b> % respondedores. Diferencia (IC 95%) Proporción de sujetos que lograron una Evaluación Global del Investigador (sIGA) estática de psoriasis de 0 o 1 y al menos una mejora de 2 puntos desde el inicio en la semana 16	<b>N=171</b> 36,8 (29,3; 44,1)	<b>N=163</b> 9,2 (4,8; 13,6)	UPA vs. PBO 27,6 (19,2 a 36,1)	p < 0,0001*	4 (3-5)
<b>PASI75 en la semana 16<sup>b</sup></b> % respondedores % respondedores Respuesta del índice de gravedad del área de psoriasis (PASI) 75 en la semana 16 (para sujetos con psoriasis $\geq 3\%$ BSA al inicio del estudio)	<b>N=130</b> 52,3	<b>N=131</b> 16,0	UPA vs. PBO 36,3 (25,6 a 46,9)	p < 0,0001*	3 (2-4)
<b>Efectos estimados por comparación</b>					
<b>SF-36 PCS cambio desde el inicio a la semana 12</b> Mediana LS Diferencia (IC 95%)	<b>N=211</b> 5,15	<b>N=212</b> 1,62	UPA vs. PBO 3,52 (2,07 a 4,98)	p < 0,0001*	-

<b>FACIT-F cambio desde la situación basal a la semana 12</b> Mediana LS Diferencia (IC 95%)	<b>N=211</b> 5,0	<b>N=212</b> 1,3	UPA vs. PBO 3,7 (2,0 a 5,4)	p < 0,0001*	-
<b>MDA en la semana 24</b> % respondedores Proporción de sujetos que lograron MDA en la semana 24	<b>N=211</b> 25,1	<b>N=212</b> 2,8	UPA vs. PBO 22,3 (16,0 a 28,6)	p < 0,0001*	4 (3-6)
<b>SAPS cambio en la semana 16 desde la situación basal</b> Mediana LS. Diferencia (IC 95%) Cambio desde el inicio en el cuestionario de autoevaluación de síntomas de psoriasis (SAPS) en la semana 16	<b>N=211</b> 24,4	<b>N=212</b> -1,5	UPA vs. PBO -22,9 (-27,4 a -18,4)	p < 0,0001*	-
<b>Resultados de otras variables de interés</b>					
<b>ACR20</b> % pacientes ACR $\geq$ 20% en la semana 24	<b>59</b>	<b>20</b>	UPA vs. PBO 39%	-	-
<b>ACR50</b> % pacientes ACR $\geq$ 50% en la semana 24	<b>38</b>	<b>9</b>	UPA vs. PBO 29%	-	-
<b>ACR70</b> % pacientes ACR $\geq$ 70% en la semana 24	<b>19</b>	<b>1</b>	UPA vs. PBO 18%	-	-
(**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera (***) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05					

Abreviaturas: UPA=upadacitinib; PBO=placebo; ADA=adalimumab; ACR20=mejoría  $\geq$ 20% según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); MDA=actividad mínima de la enfermedad; PASI75= mejoría  $\geq$ 75% en el índice de gravedad y área de la psoriasis; HAQ-DI=Disability Index of the Health Assessment Questionnaire): índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; sIGA 0/1= sIGA (static Investigator Global Assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

Fecha corte datos semana 24: 09-octubre-2019)

p-values with \* are statistically significant in the multiplicity adjusted analysis, under strong control of the overall type I error.

a. In patients with sIGA  $\geq$  2 at baseline (n = 171, 163, respectivamente).

b. In patients with  $\geq$  3% BSA psoriasis at baseline (n = 130 y 131, respectivamente).