TODAVÍA TINFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-426/V1/02022026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nemolizumab (Nemluvio®) para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años de edad que son candidatos para tratamiento sistémico y para el tratamiento de adultos con prurigo nodular de moderado a grave que son candidatos para tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 02 de febrero de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en estas indicaciones, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 2
Dermatitis atópica 2
Prurigo Nodular 3
Nemolizumab (Nemluvio®) (36) 4
Farmacología (36) 5
Eficacia (36, 37) 5
Dermatitis atópica (54, 55) 5
Prurigo nodular (56, 57, 58, 59) 9
Seguridad (37) 11
Dermatitis atópica 11
Prurigo nodular 12
Discusión 13
Dermatitis atópica 13
Prurigo nodular 23
Conclusión 25
Dermatitis atópica 25
Prurigo nodular 27
Grupo de expertos 28
Anexo 29
Referencias 42

Introducción

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria no contagiosa de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso. Es una patología crónica que cursa con brotes de duración e intensidad variable y periodos de remisión, aunque en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad derivan en alteraciones graves del sueño, secuelas psicológicas y sociales, y un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las formas moderadas y graves. Ocurre frecuentemente en familias con antecedentes de enfermedades atópicas como DA, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica (1).

La gravedad de la enfermedad puede definirse según diferentes escalas que analizan la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Entre las escalas más ampliamente aceptadas se encuentra SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), que evalúa seis signos (eritema, edema, rascado, formación de costras, liquenificación y sequedad de la piel) y dos síntomas (picor e interrupción del sueño); así como EASI (Eczema Area and Severity Index), más compleja pero centrada en los signos. Según estas escalas se puede definir la DA como moderada a partir de un SCORAD >25 o un EASI 7,1-21, y como grave si SCORAD >50 o EASI 21,1-50 (como muy grave >50,1-72) (2,3). Otras escalas empleadas son: la IGA (Investigator's Global Assessment Scale, escala 0-4), que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados; la escala POEM (Patient Oriented Eczema Measure, escala 0-28) orientada a la sintomatología; y la escala PP-NRS (Pruritus Numerical Rating Scale, escala 0-10) que mide la intensidad del prurito (4). Además, existen escalas de calidad de vida como la DLQI (Dermatology Life Quality Index, escala 0-30) que analiza el impacto de la patología en seis aspectos de la vida del paciente (sensación, actividades diarias, ocio, vida laboral, relaciones interpersonales y tratamiento) durante la última semana (4).

La DA es una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia estimada de hasta el 20% en niños (2,5) y del 1-3% en adultos (6). La prevalencia de DA grave en España es del 0,10% (7). El curso clínico y la presentación son heterogéneos. Mientras el 85% de los pacientes desarrollan por primera vez la enfermedad antes de los 5 años con resolución espontánea durante la niñez en la mayoría de los casos, la DA puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta para un número importante de pacientes, cifrado por algunas revisiones hasta en un 40% de los casos (6).

Existe un solapamiento entre la DA y comorbilidades atópicas, como asma, rinitis o alergia alimentaria. En pacientes con DA, la prevalencia global de rinitis, asma o ambas es del 40,5%, 25,7% y 14,2%, respectivamente. En adultos con DA, el 28,6% y el 24,1% presentan sensibilidad y alergia alimentaria, observándose proporciones aún mayores en niños con DA (8). También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer (9,10). Asimismo, la pérdida de la barrera protectora de la piel y la desregulación del sistema inmunológico aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves (11). Por otro lado, varios estudios han descrito la asociación de la DA con la depresión, la ansiedad y un aumento del riesgo de ideación suicida, tanto en población adulta como adolescente (11–14).

Los objetivos del tratamiento son reducir los signos y síntomas (prurito y dermatitis), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento. El estándar del tratamiento de los casos leves se centra en el uso de terapia tópica con inhibidores de calcineurina tópicos (ITC) o corticosteroides tópicos (CET). Los tratamientos tópicos para la DA muestran una eficacia limitada, estando además el uso de los corticoides tópicos limitado a corto plazo debido a los efectos secundarios identificados asociados a su uso a largo plazo y su posibilidad de efecto rebote después de la suspensión (4, 15).

Existe consenso sobre la necesidad de usar tratamiento sistémico en todos los pacientes con DA moderada-grave (paciente con eccema extenso y sequedad, prurito intenso que conduce a rascado incesante y limitación severa del

sueño y la actividad diaria) en los que las lesiones y/o el prurito no se controlen con tratamiento tópico, asociado o no a fototerapia UV de banda estrecha (UVB-BE) (16). La decisión de iniciar tratamiento sistémico debe incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, además de otros factores individuales como eficacia y cumplimiento de tratamientos previos, presencia de comorbilidades y preferencias del paciente (4,17,18). En el momento de seleccionar el tratamiento sistémico a administrar, se debería hacer una distinción entre el tratamiento a corto y largo plazo.

La ciclosporina es actualmente el tratamiento de elección de la DA moderada-grave (19,20), pero dado el riesgo de nefrotoxicidad irreversible tras un año de tratamiento (21), no se recomienda su uso a largo plazo (4).

Asimismo, el uso de corticoides sistémicos está limitado sólo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves y como un tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas dado su perfil de seguridad (4,15,22).

Además, se han utilizado otras alternativas terapéuticas fuera de indicación en el manejo de pacientes con DA como metotrexato, azatioprina o micofenolato, aunque cuentan con menor evidencia y no se pueden establecer recomendaciones sólidas debido al escaso número de publicaciones existentes (4,15,22).

Un estudio de cohortes retrospectivo mostró que el mantenimiento medio del tratamiento a los 20 meses del inicio era del 36,67% para ciclosporina, 32,05% para metotrexato, 27,40% para azatioprina y 36,36% para micofenolato, siendo las principales causas de suspensión el fracaso terapéutico o la aparición de AA (23).

Dupilumab (inhibidor IL-4/IL-13) está indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico; también está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico (4, 24, 25).

Tralokinumab (inhibidor IL-13) indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico (26, 27).

Lebrikizumab (inhibidor IL-13) indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 40 kg que sean candidatos a una terapia sistémica (28, 29).

Inhibidores de JAK quinasas (iJAK) como baricitinib indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico (30, 31); upadacitinib indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico (32, 33); abrocitinib indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico (34,35).

Recientemente ha sido autorizado nemolizumab (inhibidor IL-31) para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años de edad que son candidatos para tratamiento sistémico (36, 37).

En la Tabla A1 del anexo se encuentran las principales características de los tratamientos autorizados con indicación en el manejo de los pacientes con DA moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico.

Prurigo Nodular

El prurigo nodular (PN), también conocido como prurigo nodular crónico, es una dermatosis pruriginosa crónica en áreas simétricamente distribuidas principalmente en tronco y extremidades que se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones pruriginosas (localizadas o generalizadas), en forma de pápulas o nódulos cutáneos a veces ulcerados o hiperqueratósicos asociados a hiperplasia epidérmica irregular con hipergranulosis, prurito crónico (prurito ≥ 6 semanas) y una historia y/o signo de rascado prolongado (38,39). En las lesiones pruriginosas hay una hiperplasia de las terminaciones nerviosas en la dermis papilar que parece ser debida a un incremento de la actividad inflamatoria local,

promovida por algunas sustancias proinflamatorias secretadas por esas terminaciones (40). Estas incluyen tanto citocinas (IL-4, IL-13, IL-31 e IL-22) como neuropéptidos (sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina) (41).

La causa del PN es desconocida. Se ha asociado a numerosas patologías subyacentes: dermatológica (principalmente DA), sistémica (insuficiencia hepática, renal, infecciones), neurológica, psiquiátrica y tumoral (42, 43, 44, 45), siendo en la mayoría de los casos multifactorial (46). La mediana de edad al diagnóstico es >50 años y rara vez se manifiesta en niños, y aunque afecta a ambos sexos, existe un predominio femenino, y es más frecuente en la raza negra (47).

Los datos existentes de prevalencia del PN son muy limitados, dado que ha sido una enfermedad infra o mal diagnosticada. La 10.ª revisión de la International Classification of Diseases (ICD-10) en 2016 y el documento de consenso de la European Prurigo Project en 2018 han permitido establecer un verdadero código de diagnóstico para esta entidad. Estudios recientes en EEUU estiman una prevalencia de 72 casos/100.000 habitantes y una edad media de 50,9 años, con un aumento de frecuencia en el sexo femenino, aunque no significativo. En Europa, se recogieron también 1.720 pacientes con PCN y se estimó una prevalencia del 0,1%, con una edad media un poco más elevada (44).

Los objetivos principales son tratar la causa subyacente si está presente, detener el ciclo de picor-rascado, disminuir el prurito, las lesiones y la inflamación de la piel, así como curar las lesiones nodulares y mejorar la calidad de vida de los pacientes (40, 42, 43, 48). En general, en el tratamiento del PN se recomiendan terapias basadas en la edad del paciente, la enfermedad subyacente, las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, el deterioro de la calidad de vida y los efectos secundarios esperados del tratamiento.

Las opciones de tratamiento se basan en la utilización de CET de potencia moderada o muy alta y los ITC, solos o en combinación, la capsaicina y los anestésicos. Las lociones antipruriginosas como mentol y preparaciones emolientes se utilizan para aliviar la xerosis (40, 48, 49). Otros tratamientos que se han utilizado, con resultados poco consistentes, son las inyecciones intralesionales de corticosteroides, crioterapia y fototerapia (48). En pacientes con PN grave sin respuesta o refractarios al tratamiento tópico se ha utilizado tratamiento sistémico con agentes neuromoduladores (gabapentinoides: gabapentina, pregabalina), antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, fluoxetina y sertralina) o antagonistas de los receptores opioides μ (naltrexona), e inmunosupresores sistémicos (corticoides orales, ciclosporina, metotrexato) e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) (48, 49, 50) si bien, no tienen indicación autorizada en ficha técnica, y presentan escasa evidencia y con efectos secundarios que limitan su uso (51, 52). Dupilumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13), fue el primer tratamiento específicamente autorizado en pacientes con PN de moderado a grave candidatos a terapia sistémica (24,53).

Recientemente ha sido autorizado nemolizumab (inhibidor IL-31) para el tratamiento de adultos con PN de moderado a grave que son candidatos para tratamiento sistémico (36, 37).

En la Tabla A2 del anexo se encuentran las principales características de los tratamientos autorizados con indicación en el manejo de los pacientes con PN de moderado a grave que son candidatos para terapia sistémica.

Nemolizumab (Nemluvio®) (36)

Nemolizumab está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años de edad que son candidatos para tratamiento sistémico.

Nemolizumab también está indicado para el tratamiento de adultos con prurigo nodular de moderado a grave que son candidatos para tratamiento sistémico.

En el tratamiento de la DA, la dosis recomendada es:

- Una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 30 mg administrados cada 4 semanas (C4S).

- Después de 16 semanas de tratamiento, para los pacientes que alcancen una respuesta clínica, la dosis de mantenimiento recomendada es de 30 mg cada 8 semanas (C8S).
- Nemolizumab se puede administrar con o sin CET. Pueden utilizarse ITC, pero deben reservarse para zonas problemáticas únicamente, como el rostro, el cuello, las zonas intertriginosas y las áreas genitales.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento para la DA. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con la continuación del tratamiento más allá de las 16 semanas.
- Una vez alcanzada la respuesta clínica, la dosis de mantenimiento recomendada de nemolizumab es de 30 mg cada 8 semanas.

En el tratamiento del PN:

- La dosis recomendada para los pacientes con un peso corporal <90 kg es una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 30 mg administrados cada 4 semanas (C4S).
- La dosis recomendada para los pacientes con un peso corporal ≥90 kg es una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 60 mg administrados cada 4 semanas (C4S).
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta en el prurito al cabo de 16 semanas de tratamiento para el PN.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional.

Farmacología (36)

Nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG2 que inhibe la señalización de la interleucina-31 (IL-31) uniéndose de manera selectiva al receptor α de la interleucina-31 (IL-31 RA).

La IL-31 es una citocina natural implicada en el prurito, la inflamación, la desregulación epidérmica y la fibrosis. Nemolizumab inhibe las respuestas inducidas por la IL-31, incluida la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

En los estudios clínicos en la DA, se observó que nemolizumab modula la expresión génica relacionada con la fisiopatología de la DA con un efecto principal sobre los procesos del sistema inmunitario, reduciendo el perfil inflamatorio y proliferativo de células inmunitarias específicas (linfocitos T y monocitos/macrófagos), sin provocar inmunosupresión.

En los estudios clínicos en el PN, se observó que nemolizumab modula los procesos moleculares relacionados con la fisiopatología del PN, con efectos sobre el prurito, la inflamación, la diferenciación epidérmica y la fibrosis.

Eficacia (36, 37)

Dermatitis atópica (54, 55)

La eficacia y seguridad de nemolizumab en el tratamiento de la DA de moderada a grave junto con tratamiento de base tópico concomitante en pacientes a partir de 12 años de edad que son candidatos para tratamiento sistémico fue principalmente evaluada en dos estudios de fase 3 idénticos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2. Ambos estudios compartieron un diseño idéntico que constó de cuatro periodos que abarcaron aproximadamente 60 semanas: un periodo de selección de hasta 4 semanas, un periodo de tratamiento inicial de 16 semanas, un periodo de mantenimiento de 32 semanas (hasta la semana 48) y un periodo de seguimiento.

Durante el periodo de tratamiento inicial, los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir inyecciones subcutáneas de nemolizumab 30 mg cada 4 semanas (C4S), tras una dosis de carga inicial de 60 mg, o un placebo equivalente. Todos los pacientes mantuvieron una terapia de base con CET de potencia media o baja, o ITC, según la localización de las lesiones. La aleatorización en esta fase inicial se estratificó en función de la gravedad de la enfermedad basal, considerando la puntuación en la Evaluación Global del Investigador (IGA, por sus siglas en inglés) (IGA de 3 frente a 4) y la intensidad del prurito (PP-NRS < 7 frente a ≥ 7). Al finalizar la semana 16, los pacientes tratados con nemolizumab que alcanzaron una respuesta clínica, definida como éxito en IGA o EASI-75, fueron re-aleatorizados en una proporción 1:1:1 para entrar en el periodo de mantenimiento del estudio durante otras 32 semanas, a fin de evaluar el mantenimiento de la respuesta alcanzada en la semana 16, recibiendo nemolizumab 30 mg C4S, nemolizumab 30 mg cada 8 semanas (C8S) o placebo, mientras que los pacientes que respondieron al placebo en la fase inicial continuaron recibiendo placebo (todos los grupos continuaron con CET/ITC de base). Los pacientes sin respuesta en la semana 16, los que perdieron la respuesta clínica durante el periodo de mantenimiento y los que completaron el periodo de mantenimiento tuvieron la oportunidad de participar en el estudio abierto (estudio ARCADIA de extensión a largo plazo) y recibir tratamiento con nemolizumab 30 mg cada 4 semanas durante un máximo de 200 semanas.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de sexo masculino o femenino con edad ≥ 12 años en la visita de selección.
- Diagnóstico de DA crónica presente durante al menos 2 años previos al cribado, confirmado según los criterios de consenso de la Academia Americana de Dermatología.
- Puntuación en el Índice de Área y Gravedad del Eccema (EASI) ≥ 16 tanto en la selección como en la visita basal.
- Puntuación en la Evaluación Global del Investigador (IGA) ≥ 3 (en una escala de 0 a 4) tanto en la selección como en la visita basal, correspondiendo a una gravedad moderada o grave.
- Afectación de la superficie corporal (BSA) ≥ 10% tanto en la selección como en la visita basal.
- Puntuación en la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo (PP-NRS) de al menos 4,0 en la selección y la visita basal
- Historial documentado reciente (en los 6 meses previos) de respuesta inadecuada a medicamentos tópicos (CET o ITC).

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Peso corporal inferior a 30 kg.
- Historia de exacerbación de asma que requirió hospitalización en los 12 meses precedentes.
- Asma no controlada durante los 3 meses precedentes.
- Puntuación en el test de control del asma (ACT) ≤ 19 (para sujetos con historial de asma) o flujo espiratorio máximo (PEF) < 80% del valor predicho.
- Historial médico actual de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o bronquitis crónica.

Las variables co-primarias de eficacia (semana 16) fueron:

- Éxito en IGA: Se define como la proporción de sujetos que alcanzan una puntuación de 0 (limpio) o 1 (casi limpio) en la Evaluación Global del Investigador, acompañada de una reducción de ≥ 2 puntos respecto al valor basal. La escala IGA es una herramienta estática de 5 puntos (0-4) que evalúa la gravedad global de las lesiones (eritema, induración/papulación, exudación/costras).

- Respuesta EASI-75: Se define como la proporción de sujetos que logran una mejora del ≥ 75% en el Índice de Área y Gravedad del Eccema (EASI) respecto al valor basal. El EASI cuantifica la gravedad de los signos clínicos (eritema, induración, excoriación y liquenificación) ponderada por el área afectada en cuatro regiones corporales (cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores).

Las variables secundarias clave fueron:

- Mejora del Prurito (PP-NRS ≥ 4): Proporción de sujetos con una mejora ≥ 4 puntos en la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo (PP-NRS) medida semanalmente. Esta variable se evaluó en las semanas 1, 2, 4 y 16 para determinar la magnitud y rapidez de la respuesta antipruriginosa. La escala PP-NRS valora la intensidad máxima del picor en las últimas 24 horas (de 0 "sin picor" a 10 "el peor picor imaginable") y una reducción de 4 puntos se considera la diferencia mínima clínicamente importante.
- Respuesta PP-NRS < 2: Proporción de sujetos que alcanzan una puntuación absoluta de PP-NRS < 2 en las semanas 16 y 4, indicando un prurito mínimo o ausente.
- Mejora del Sueño (SD-NRS): Proporción de sujetos con una mejora ≥ 4 puntos en Escala de Valoración Numérica de la Alteración del Sueño (*Sleep Disturbance Numeric Rating Scale,* SD-NRS, por sus siglas en inglés) en la semana 16, evaluando el impacto del prurito en el descanso.
- Variables Compuestas: Proporción de sujetos que alcanzan simultáneamente EASI-75 y una mejora de PP-NRS ≥ 4, así como la proporción con éxito IGA y mejora de PP-NRS ≥ 4 en la semana 16, integrando la respuesta en signos clínicos y síntomas.

Basado en los datos agrupados de la población por intención de tratar (ITT) de los estudios pivotales ARCADIA 1 y ARCADIA 2, se incluyó un total de 1728 sujetos aleatorizados, observándose un equilibrio en las características demográficas y basales entre los grupos de tratamiento con nemolizumab y placebo. La edad media de la población global fue de 34,1 años, con una mediana de 30,0 años; la mayoría de los participantes (79,3%) eran adultos con edades comprendidas entre los 18 y 65 años, mientras que la subpoblación de adolescentes (de 12 a 17 años) representó el 15,4% y los sujetos mayores de 65 años constituyeron el 5,3% de la muestra. La distribución por sexo fue prácticamente simétrica, con un 51,0% de hombres y un 49,0% de mujeres. En cuanto a las características raciales y étnicas, la población fue predominantemente blanca (79,9%), seguida por sujetos de raza asiática (12,8%) y negra o afroamericana (5,7%), siendo la gran mayoría de los participantes de etnia no hispana o latina (89,6%). La distribución geográfica mostró que la mayor proporción de sujetos provenía de Europa (61,2%), seguida de América del Norte (29,3%) y la región de Asia-Pacífico (9,5%). Respecto a las medidas antropométricas, el peso medio basal fue de 75,04 kg y el índice de masa corporal (IMC) medio fue de 26,01 kg/m².

Teniendo en cuenta las características basales de la enfermedad en la población combinada por intención de tratar (ITT) de los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 se observa un perfil de gravedad de moderada a grave en los sujetos incluidos. En la IGA, la mayoría de los pacientes (70,1%) presentaba una enfermedad moderada (puntuación de 3), mientras que el 29,9% restante se clasificó como grave (puntuación de 4). La extensión y gravedad de los signos clínicos se evidenció mediante una puntuación media en el Índice de Área y Gravedad del Eccema (EASI) de 27,51 y una afectación media de la superficie corporal (BSA) del 44,60%. Adicionalmente, la puntuación media del SCORAD fue de 64,31, reforzando el perfil de gravedad clínica de la cohorte.

La carga sintomática fue significativa, destacando un prurito intenso con una media de 7,13 en la escala de calificación numérica del prurito máximo semanal (PP-NRS); al estratificar por gravedad del prurito, el 57,6% de los participantes reportó una puntuación basal igual o superior a 7. El impacto en el sueño también fue relevante, con una puntuación media en la escala de alteración del sueño (SD-NRS) de 5,81. Respecto a otros síntomas, el dolor cutáneo fue reportado como una experiencia diaria por el 31,3% de los sujetos, con una intensidad media de dolor de 6,2 evaluada en una escala numérica. Estas manifestaciones clínicas se tradujeron en un deterioro considerable de la calidad de vida, reflejado en

una puntuación media total del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) de 15,0. Finalmente, el historial terapéutico indicó que una proporción mayoritaria de la población (63,3%) había recibido tratamiento sistémico previo para la DA.

En el análisis de los resultados de eficacia del periodo de tratamiento inicial a las 16 semanas, tanto el estudio ARCADIA 1 como el ARCADIA 2 alcanzaron sus variables co-primarias, mostrando diferencias estadísticamente significativas a favor de nemolizumab frente al placebo. En el estudio ARCADIA 1, el 35,6% de los pacientes tratados con nemolizumab logró el éxito en IGA en comparación con el 24,6% en el grupo placebo, resultando en una diferencia de riesgo absoluta del 11,0% (p=0,0003); para la variable EASI-75, las tasas de respuesta fueron del 43,5% y 29,0% respectivamente, con una diferencia del 14,6% (p<0,0001). En el estudio ARCADIA 2, se obtuvieron hallazgos consistentes respecto a lo observado en el estudio ARCADIA 1: el éxito en IGA se observó en el 37,7% del grupo de nemolizumab frente al 26,0% del placebo (diferencia del 11,7%, p=0,0006), y la respuesta EASI-75 se alcanzó en el 42,1% frente al 30,2% respectivamente (diferencia del 12,0%, p=0,0006). Véase la tabla A3 y la figura A1 del anexo.

Respecto a las variables secundarias claves centradas en la reducción del prurito, se reportó una mejora significativa en la proporción de sujetos que alcanzaron una reducción de al menos 4 puntos en la escala de calificación numérica del prurito máximo (PP-NRS) en la semana 16. En ARCADIA 1, el 42,7% de los pacientes con nemolizumab logró este objetivo frente al 17,8% con placebo, mientras que en ARCADIA 2 las proporciones fueron del 41,0% y 18,1% respectivamente, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas (p<0,0001). La rapidez de acción se evidenció con diferencias significativas en esta variable desde la semana 1 (4,7% vs 1,2% en ARCADIA 1; 6,7% vs 0,4% en ARCADIA 2), manteniéndose la superioridad en las evaluaciones de las semanas 2 y 4. Adicionalmente, una mayor proporción de pacientes tratados con nemolizumab alcanzó un estado de prurito mínimo o nulo (PP-NRS < 2) en la semana 16, con resultados del 30,6% frente al 11,2% en ARCADIA 1 y del 28,4% frente al 11,3% en ARCADIA 2. Véase la tabla A4 y la figura A2 del anexo.

En relación con la alteración del sueño, la proporción de sujetos que experimentó una mejora de ≥ 4 puntos en la escala numérica de alteración del sueño (SD-NRS) en la semana 16 fue superior en el brazo de tratamiento activo; en ARCADIA 1 se reportó un 37,9% para nemolizumab frente a un 19,9% para placebo, y en ARCADIA 2 un 33,5% frente a un 16,2% (p<0,0001 en ambos estudios). Finalmente, las variables compuestas que evaluaron la respuesta simultánea en signos y síntomas en la semana 16 mostraron resultados favorables para nemolizumab: la proporción de pacientes que alcanzó EASI-75 junto con una mejora del PP-NRS ≥ 4 fue del 23,7% vs 11,2% en ARCADIA 1 y del 23,0% vs 9,8% en ARCADIA 2. De manera similar, la combinación de éxito en IGA y mejora del PP-NRS ≥ 4 se observó en el 19,7% de los pacientes con nemolizumab frente al 9,3% con placebo en ARCADIA 1, y en el 20,5% frente al 8,7% en ARCADIA 2. Véase la tabla A5 y la figura A3 del anexo.

Los resultados de eficacia en pacientes pediátricos de 12 a 17 años incluidos en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 a la semana 16 se presentan en la tabla A6 del anexo. En conjunto, los datos en la población pediátrica fueron coherentes con los observados en la población adulta. Tanto las variables co-primarias como las variables secundarias clave mostraron resultados similares a los obtenidos en el subgrupo de pacientes con prurito grave (PP-NRS ≥7 al inicio).

La evaluación de la eficacia durante el periodo de mantenimiento en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 se realizó mediante un diseño de retirada aleatorizada, incluyendo únicamente a los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica (definida como éxito en IGA o respuesta EASI-75) en la semana 16, quienes fueron re-aleatorizados (1:1:1) a recibir nemolizumab 30 mg C4S, nemolizumab 30 mg C8S o placebo.

En el análisis agrupado de ambos estudios para la variable de éxito en la Evaluación Global del Investigador (IGA) en la semana 48, se observó una tasa de respuesta del 61,5% (104/169) en el grupo de mantenimiento con nemolizumab C4S y del 60,4% (102/169) en el grupo de nemolizumab C8S, en comparación con el 49,7% (84/169) en el grupo reasignado a placebo. La diferencia de proporciones ajustada por estratos frente al grupo placebo fue del 11,8% (IC95%: 1,3 a 22,3; p=0,0290) para el régimen C4S y del 10,7% (IC95%: 0,3 a 21,0; p=0,0465) para el régimen C8S.

Respecto a la variable EASI-75 en la semana 48, la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta fue del 76,3% (129/169) en el grupo nemolizumab C4S y del 75,7% (128/169) en el grupo nemolizumab C8S, frente al 63,9% (108/169) en el grupo placebo. Las diferencias de proporciones ajustadas respecto al placebo mostraron significación estadística para ambos regímenes: 12,4% (IC95%: 2,7 a 22,0; p=0,0129) para la pauta C4S y 11,8% (IC95%: 2,1 a 21,5; p=0,0179) para la pauta C8S.

En cuanto a la evaluación del prurito, la proporción de sujetos que mantuvieron una mejora ≥ 4 puntos en la escala PP-NRS respecto al valor basal inicial fue superior en los grupos tratados con nemolizumab (tanto en régimen C4S como C8S) en comparación con el grupo que realizó la transición a placebo al finalizar la semana 48, según el análisis de imputación de no respondedores.

Véase la tabla A6 del anexo con los resultados agrupados para IGA y EASI-75 en el periodo de mantenimiento.

En los pacientes con un peso corporal ≥90 kg, los análisis post hoc de cada uno de los estudios pivotales no mostraron diferencias en la respuesta antiinflamatoria (IGA 0–1 y EASI 75) en la semana 16 entre nemolizumab y placebo. No obstante, sí se observó un efecto del tratamiento en la reducción del prurito (PP-NRS).

Prurigo nodular (56, 57, 58, 59)

Para la indicación de tratamiento del PN en adultos con enfermedad moderada a grave candidatos a terapia sistémica, la principal evidencia clínica proviene de dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2.

El diseño de ambos estudios comprendió tres periodos: un periodo de selección de hasta 4 semanas, un periodo de tratamiento y un periodo de seguimiento de 8 semanas post-tratamiento; la duración del periodo de tratamiento difirió entre los estudios, siendo de 24 semanas para OLYMPIA 1 y de 16 semanas para OLYMPIA 2, aunque la evaluación de las variables principales se realizó en la semana 16 en ambos casos. Los sujetos elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir nemolizumab o placebo mediante inyección subcutánea, aplicándose una estratificación por centro de estudio y por peso corporal basal (< 90 kg frente a ≥ 90 kg). El régimen de dosificación se ajustó según el peso: los pacientes con un peso inferior a 90 kg recibieron una dosis de 30 mg cada 4 semanas (C4S) tras una dosis de carga inicial de 60 mg, mientras que aquellos con un peso igual o superior a 90 kg recibieron una dosis de 60 mg C4S sin dosis de carga, administrándose el fármaco en las semanas 0, 4, 8, 12 (y 16 y 20 para OLYMPIA 1).

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Sujetos de sexo masculino o femenino con edad ≥ 18 años en el momento de la selección.
- Diagnóstico clínico de PN de al menos 6 meses de duración.
- Presencia de lesiones de PN en las extremidades superiores, tronco y/o extremidades inferiores, con un recuento de al menos 20 nódulos en todo el cuerpo y distribución bilateral.
- Puntuación en la Evaluación Global del Investigador (IGA) ≥ 3 (en una escala de 0 a 4) tanto en la selección como en la visita basal, indicativo de enfermedad moderada a grave.
- Prurito grave definido por una puntuación en la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo (PP-NRS) ≥ 7,0 durante el periodo de 24 horas previo a la selección, o una media de la intensidad diaria ≥ 7,0 durante la semana previa a la visita basal.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Peso corporal inferior a 30 kg.
- Prurito crónico resultante de otra condición activa distinta al PN.

- Lesiones unilaterales de prurigo.
- Historial o presencia actual de condiciones cutáneas que pudieran confundir el diagnóstico.
- DA activa en los últimos 3 meses.
- Cumplimiento de uno o más criterios respiratorios especificados en el protocolo (asma, Test de Control del Asma [ACT], flujo espiratorio máximo [PEF]) o historial médico actual de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o bronquitis crónica.

En los estudios OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2 se evaluaron las mismas dos variables co-primarias:

- Mejora del Prurito (PP-NRS ≥ 4): Proporción de sujetos que logran una mejora de ≥ 4 puntos respecto al valor basal en la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo (PP-NRS) en la semana 16. La reducción ≥4 puntos en la escala PP-NRS se considera el mínimo cambio clínicamente relevante en pacientes con PN.
- Éxito en IGA: Proporción de sujetos que alcanzan un éxito en la Evaluación Global del Investigador, definido como una puntuación de 0 (limpio) o 1 (casi limpio) y una mejora de ≥ 2 grados respecto al valor basal en la semana 16. La IGA es una escala estática de 5 puntos (0-4) utilizada por el clínico para evaluar la gravedad global de los nódulos (0: sin nódulos, 1: nódulos palpables raros, 2: pocos, 3: muchos, 4: abundantes).

Las variables secundarias clave incluyeron:

- Respuesta PP-NRS ≥ 4 en Semana 4: Proporción de sujetos con una mejora ≥ 4 puntos en PP-NRS en la semana 4, evaluando la rapidez de inicio de la acción antipruriginosa.
- Respuesta PP-NRS < 2: Proporción de sujetos con una puntuación absoluta de PP-NRS < 2 en la semana 4 y en la semana 16, indicativo de prurito mínimo o nulo.
- Mejora del Sueño (SD-NRS): Proporción de sujetos con una mejora de ≥ 4 puntos respecto al valor basal en la SD-NRS en la semana 4 y en la semana 16.

En el análisis combinado de la población ITT de los estudios pivotales OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2, que incluyó un total de 560 sujetos aleatorizados, la edad media de los participantes fue de 55,2 años, abarcando un rango de 18 a 84 años. La distribución por grupos de edad mostró que la mayoría de los sujetos (74,6%) tenían entre 18 y 65 años, mientras que una proporción considerable del 25,4% eran mayores de 65 años. Respecto a la distribución por sexo, hubo un predominio de mujeres, quienes constituyeron el 59,6% de la población total frente al 40,4% de hombres.

En términos raciales y étnicos, la población fue predominantemente blanca (81,4%) y no hispana o latina (93,6%), con una representación menor de sujetos asiáticos (8,8%) y negros o afroamericanos (7,1%). Se observó una variación en la composición racial entre los estudios individuales, con una mayor proporción de sujetos asiáticos en OLYMPIA 2 (13,5%) en comparación con OLYMPIA 1 (4,2%). La procedencia geográfica de los participantes fue mayoritariamente de Europa (70,5%) y América del Norte (25,5%), limitándose la participación de la región de Asia-Pacífico al 3,9% del total, exclusivamente en el estudio OLYMPIA 2.

Las características antropométricas basales indicaron un peso medio de 82,56 kg y un índice de masa corporal (IMC) medio de 28,85 kg/m² para la población global. La estratificación por peso reveló que el 31,6% de los sujetos presentaba un peso corporal igual o superior a 90 kg al inicio. Al analizar los estudios por separado, se observa que el peso medio fue superior en el grupo tratado con nemolizumab en comparación con el grupo placebo en el estudio OLYMPIA 1 (87,07 kg frente a 80,81 kg), observándose asimismo una mayor proporción de pacientes con peso ≥ 90 kg en el brazo de tratamiento activo de dicho estudio (38,4% frente a 30,2%).

Los sujetos padecían PN de moderado a grave, con una carga de enfermedad elevada y persistente. En la IGA, el 58,0% de la población total presentaba una enfermedad moderada (puntuación de 3), mientras que el 42,0% se clasificó con

enfermedad grave (puntuación de 4), observándose una mayor proporción de casos graves en el estudio OLYMPIA 2 (43,1%) en comparación con OLYMPIA 1 (40,9%). La sintomatología fue intensa, con una puntuación media en la escala de calificación numérica del prurito máximo semanal (PP-NRS) de 8,46, lo que denota un prurito severo, y un impacto considerable en el sueño, reflejado por una media de 7,10 en la escala de alteración del sueño (SD-NRS).

La población de estudio presentaba una enfermedad de larga evolución, con un tiempo medio desde el diagnóstico de PN de 98,42 meses, siendo la duración de la enfermedad notablemente mayor en la cohorte del estudio OLYMPIA 2 (105,64 meses) en comparación con la del estudio OLYMPIA 1 (91,51 meses). Este perfil clínico se asoció a un deterioro sustancial de la calidad de vida, evidenciado por una puntuación media total en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) de 16,9 al inicio del estudio. Adicionalmente, el 32,3% de los sujetos presentaba antecedentes de atopia.

En cuanto al historial terapéutico, una amplia mayoría de los participantes (73,8%) había recibido al menos una medicación previa seleccionada para el tratamiento del PN. El uso de terapias tópicas fue predominante, reportado por el 67,1% de los sujetos, siendo los CET la clase más frecuente (65,4%), seguidos por los ITC (11,8%). Por su parte, el 49,1% de la población había recibido terapias sistémicas previas, destacando el uso de antihistamínicos orales (29,1%), corticosteroides sistémicos (17,1%) e inmunosupresores/inmunomoduladores no esteroideos (15,5%).

En los estudios clínicos de fase 3 OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2, el tratamiento con nemolizumab demostró superioridad estadística y clínica frente al placebo en las dos variables co-primarias evaluadas en la semana 16. En relación con la reducción del prurito, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con nemolizumab alcanzó una mejora de al menos 4 puntos en la escala numérica de prurito máximo (PP-NRS) en comparación con el grupo placebo; en el estudio OLYMPIA 1 se observó un 58,4% frente a un 16,7%, y en el estudio OLYMPIA 2 un 56,3% frente a un 20,9%, con un valor de $p < 0,0001$ en ambos casos. Respecto a la respuesta en las lesiones cutáneas, medida mediante el éxito en la Evaluación Global del Investigador (IGA) definido como una puntuación de 0 (limpio) o 1 (casi limpio) con una mejora de al menos 2 grados, los resultados también favorecieron a nemolizumab con tasas de respuesta del 26,3% frente al 7,3% en OLYMPIA 1 y del 37,7% frente al 11,0% en OLYMPIA 2.

El análisis de las variables secundarias clave confirmó la eficacia del tratamiento tanto en la rapidez de acción como en la profundidad de la respuesta antipruriginosa y la mejora del sueño. En la semana 4, se observó una mejora significativa del prurito (reducción ≥ 4 puntos en PP-NRS) en el 41,1% de los pacientes con nemolizumab frente al 6,3% con placebo en OLYMPIA 1, y del 41,0% frente al 7,7% en OLYMPIA 2. Asimismo, una mayor proporción de pacientes alcanzó un estado de prurito mínimo o nulo (PP-NRS < 2) tanto en la semana 4 (21,6% vs 1,0% en OLYMPIA 1 y 19,7% vs 2,2% en OLYMPIA 2) como en la semana 16 (34,2% vs 4,2% en OLYMPIA 1 y 35,0% vs 7,7% en OLYMPIA 2). En cuanto a la alteración del sueño, medida por la escala SD-NRS, se registró una mejora ≥ 4 puntos en la semana 16 en el 50,0% de los sujetos tratados con nemolizumab en comparación con el 11,5% del placebo en OLYMPIA 1, y del 51,9% frente al 20,9% en OLYMPIA 2, observándose también diferencias significativas desde la semana 4.

Véanse la tabla A8 y las figuras A3 y A4 del anexo.

Seguridad (37)

Dermatitis atópica

El conjunto de datos de seguridad en lo referente a la indicación de DA incluye, una población total de 2111 pacientes. La duración media (DE) de exposición a nemolizumab es 393,4 (241,57) días. Siendo la mediana 402,0 días y el intervalo (Mínimo, Máximo): 31, 1074 días. Respecto a la exposición prolongada hubo 1498 sujetos (71,0%) expuestos ≥ 6 meses; 1148 sujetos (54,4%) expuestos ≥ 1 año. Teniendo en cuenta los estudios pivotales ARCADIA 1 y 2, se observa que, durante el periodo inicial, el grupo de sujetos tratados con nemolizumab 30 mg administrado C4S (N=1192) presentó una

exposición media al tratamiento de 112,5 días, con una desviación estándar de 22,35 días. Durante el periodo de mantenimiento, el grupo de pacientes que continuó recibiendo nemolizumab 30 mg en régimen de administración cada 4 semanas (N=170) mostró una duración media de exposición al tratamiento de 211,0 días, con una desviación estándar de 41,90 días.

Teniendo en cuenta el conjunto de datos de seguridad proveniente de las primeras 16 semanas de los estudios ARCADIA 1 y 2, se observa que la incidencia de acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento (TEAEs, por sus siglas en inglés) fue comparable entre los grupos de estudio. Los TEAEs se registraron en el 47,5% de los participantes que recibieron nemolizumab 30 mg C4S y en el 47,8% de los participantes asignados a placebo.

Los acontecimientos adversos (AA) recuentes (≥ 2%), sin diferencias notables entre los grupos, fueron:

- DA (exacerbación): 10,4% en el grupo nemolizumab vs. 10,3% en el grupo placebo.
- Cefalea: 4,2% en nemolizumab vs. 4,4% en placebo.
- Asma: 4,0% en nemolizumab vs. 3,3% en placebo.
- Nasofaringitis: 3,5% en nemolizumab vs. 4,8% en placebo.
- Infección del tracto respiratorio superior: 1,7% en nemolizumab vs. 3,1% en placebo.
- COVID-19: 2,0% en nemolizumab vs. 2,2% en placebo.

Se identificó un desequilibrio en ciertos AA que cumplieron criterios para ser considerados reacciones adversas:

- Eosinofilia: Se observó una mayor proporción de sujetos con elevación de eosinófilos potencialmente clínicamente significativa en el grupo nemolizumab (10,2%) frente al placebo (5,8%) en el periodo inicial.
- AA oculares: 1,1% en el grupo nemolizumab frente al 0,3% en el grupo placebo.

En relación con los acontecimientos adversos graves (SAEs, por sus siglas en inglés), la incidencia registrada durante el periodo inicial fue baja y ligeramente superior en el grupo de tratamiento activo, con un 1,8% en el grupo nemolizumab 30 mg C4S frente al 1,3% en el grupo placebo. Las categorías más frecuentes de SAEs correspondieron a “Infecciones e infestaciones” y “Trastornos musculoesqueléticos”.

Respecto a los acontecimientos adversos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés), se notificaron AESI determinados por el investigador en el 9,0% de los sujetos tratados con nemolizumab y en el 6,6% de los sujetos tratados con placebo. Entre los AESI, la incidencia de asma (nuevo diagnóstico o empeoramiento) fue del 4,3% en el grupo nemolizumab y del 3,1% en el grupo placebo, mientras que la incidencia de edema periférico o facial fue del 1,6% y del 0,3%, respectivamente.

En cuanto a la discontinuación del tratamiento y la mortalidad, la proporción de sujetos que interrumpieron el fármaco debido a TEAEs fue del 2,6% en el grupo nemolizumab y del 3,1% en el grupo placebo. No se notificaron muertes durante el periodo de tratamiento. Se registró una muerte durante el periodo de seguimiento en el grupo nemolizumab, clasificada como no relacionada con el tratamiento.

Prurigo nodular

El conjunto de datos de seguridad correspondiente a la indicación de PN incluye una población total de 578 pacientes. La duración media (DE) de exposición a nemolizumab fue de 441,5 (219,02) días, con una mediana de 479,0 días y un rango entre 31 y 874 días. En cuanto a la exposición prolongada, 471 sujetos (81,5%) estuvieron expuestos al tratamiento durante ≥ 6 meses y 375 sujetos (64,9%) durante ≥ 1 año. Considerando los estudios pivotales OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2, para la población primaria de seguridad en la indicación de PN (datos agrupados de los estudios de fase 3; N = 370), la duración media de exposición a nemolizumab fue de 137,1 días, con una desviación estándar de 35,43 días.

A partir del conjunto de datos de seguridad de los estudios OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2, incluyendo sus periodos de tratamiento y seguimiento, la frecuencia de TEAEs fue superior en el grupo tratado con nemolizumab (dosis agrupadas), con un 66,5% frente al 59,7% observado en el grupo placebo. Se identificaron diferencias entre grupos en la incidencia de determinados AA. La cefalea presentó la mayor diferencia, notificándose en el 6,8% de los sujetos tratados con nemolizumab frente al 3,2% de los sujetos tratados con placebo. En el ámbito de las reacciones eccematosas, se registraron incidencias superiores en el grupo nemolizumab para DA (4,6% vs. 0,5%), eczema (3,8% vs. 2,2%) y eccema numular (3,5% vs. 0%). En relación con las infecciones, las infecciones fúngicas superficiales (cutáneas o mucosas) se notificaron únicamente en el grupo tratado con nemolizumab (3,8% frente a 0% en el grupo placebo).

En relación con la incidencia de SAEs, esta fue numéricamente inferior en el grupo tratado con nemolizumab (6,8%) en comparación con el grupo placebo (8,6%).

En cuanto a los AA considerados relacionados con el tratamiento, la proporción de sujetos que presentó TEAEs relacionados fue mayor en el grupo nemolizumab, con un 24,9% frente al 18,3% observado en el grupo placebo.

Respecto a los AESI, se observó que el empeoramiento del asma en pacientes con diagnóstico basal de asma se registró en el 15,7% de los sujetos tratados con nemolizumab, frente al 3,6% de los sujetos del grupo placebo. Los eventos clasificados como edema periférico o facial se notificaron en el 3,0% de los sujetos del grupo nemolizumab y en el 1,6% de los sujetos tratados con placebo.

La tasa de discontinuación del estudio atribuida a TEAEs fue del 4,1% en el grupo nemolizumab y del 3,2% en el grupo placebo. Durante el periodo global de los estudios pivotales, se registró una muerte en el grupo placebo (shock cardiogénico) y no se notificaron muertes en el grupo tratado con nemolizumab.

Discusión

Dermatitis atópica

El manejo de la DA se basa en un enfoque escalonado adaptado a la gravedad de la enfermedad. Las guías de práctica clínica actuales, como la guía europea EuroGuiDerm, establecen que la base del tratamiento consiste en el cuidado de la barrera cutánea mediante el uso de emolientes y la evitación de desencadenantes. En pacientes que no logran el control con estas medidas, se indica el uso de fármacos tópicos con actividad antiinflamatoria (CET y ITC) (56).

El tratamiento sistémico se reserva para aquellos pacientes con enfermedad de moderada a grave que resultan refractarios al tratamiento tópico optimizado y/o a la fototerapia (UVB de banda estrecha o UVA1), o bien cuando estas opciones no están disponibles o contraindicadas. Antes de iniciar una terapia sistémica, es imperativo confirmar el diagnóstico diferencial (descartando patologías como el linfoma cutáneo de células T) y excluir factores exacerbantes como la dermatitis de contacto alérgica o infecciones activas (56).

Dentro del arsenal terapéutico sistémico clásico, los corticoides orales se han utilizado históricamente. No obstante, la evidencia actual y el consenso de expertos desaconsejan firmemente su uso como tratamiento de mantenimiento a largo plazo debido a su perfil de seguridad desfavorable y al riesgo de efecto rebote tras su suspensión. Su uso debe restringirse exclusivamente a pautas cortas como terapia de rescate ante brotes agudos severos.

Para el tratamiento crónico de primera línea sistémica, la ciclosporina A se mantiene como una opción recomendada para inducir el control de la enfermedad a corto y medio plazo, dada su rapidez de acción. Sin embargo, su perfil de seguridad (riesgo de nefrotoxicidad e hipertensión) limita su uso continuado, recomendándose generalmente no exceder de 1 a 2 años de tratamiento. Como alternativa a la ciclosporina A, especialmente en tratamientos a largo plazo o en población pediátrica, el metotrexato se posiciona como una opción válida (uso off-label), con un perfil de seguridad favorable en el mantenimiento, aunque con un inicio de acción más lento en comparación con la ciclosporina A (56).

En pacientes que no responden, no toleran o tienen contraindicada la terapia sistémica convencional, está indicado el cambio a terapias dirigidas. El panorama actual se ha diversificado según el mecanismo de acción (56):

Inhibidores de la vía JAK-STAT (iJAK): baricitinib, upadacitinib y abrocitinib. Ofrecen una rápida acción y potente control del prurito, aunque requieren monitorización analítica específica debido a sus advertencias de seguridad

Inhibidor de la vía IL-4/IL-13: dupilumab; y de la vía IL 13: tralokinumab y lebrikizumab. Estos anticuerpos monoclonales actúan sobre la inflamación tipo 2, mejorando significativamente los signos clínicos y la calidad de vida.

Inhibidor del receptor de IL-31 (IL-31RA): Recientemente se ha incorporado nemolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-31. Aunque su desarrollo inicial se centró en el prurito asociado a la DA, los ensayos de fase 3 ARCADIA 1 y 2 en adolescentes y adultos han demostrado eficacia en la mejoría de signos clínicos (EASI-75 y éxito IGA) y, de forma consistente, en la reducción del prurito y los trastornos del sueño.

La eficacia y seguridad de nemolizumab para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años candidatos a terapia sistémica se sustentan principalmente en los dos ensayos clínicos pivotales de fase 3, idénticos y controlados con placebo, ARCADIA 1 y ARCADIA 2. En cuanto a la eficacia, nemolizumab administrado subcutáneamente (30 mg C4S tras dosis de carga) asociado a tratamiento tópico de base (CET o ITC) demostró superioridad estadística frente al placebo en las variables co-primarias a la semana 16. En el análisis agrupado y por estudios individuales, las tasas de respuesta IGA (0/1 con mejora ≥ 2 puntos) oscilaron entre el 35,6% y 37,7% para nemolizumab frente al 24,6% - 26,0% del placebo. De manera similar, la respuesta EASI-75 se alcanzó en un 43,5 %- 42,1% con nemolizumab frente al 29,0% - 30,2% con placebo, en los estudios ARCADIA 1 y 2, respectivamente. Las diferencias fueron diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes incluidos en los estudios continuaron utilizando el tratamiento tópico de base (TCE de potencia media para las zonas corporales, y un TCE de baja potencia o un ITC para áreas sensibles como la cara, el cuello y las zonas intertriginosas). Dicho tratamiento se ajustó en función de la actividad de la enfermedad y de la tolerabilidad, según el juicio clínico del investigador. En relación con el tratamiento de base, las lesiones de DA se manejaron conforme a las recomendaciones de las guías terapéuticas, incluyendo la reducción progresiva y la interrupción del tratamiento cuando las lesiones mostraban mejoría. No obstante, debe señalarse que la eficacia de nemolizumab en monoterapia no ha sido investigada.

Aunque nemolizumab demostró superioridad estadística frente a placebo en las variables co-primarias (IGA y EASI-75) a la semana 16, la magnitud del efecto del tratamiento (diferencia de proporciones aprox. 11-14%) se ve influenciada por una elevada tasa de respuesta en el brazo placebo (24-30% para IGA). Este fenómeno, consistente con el uso concomitante de CET de base, sugiere un fuerte componente antiinflamatorio derivado de la terapia estándar optimizada. Sin embargo, el valor diferencial de nemolizumab destaca en su rapidez y magnitud de acción sobre el prurito (vía IL-31), logrando diferencias significativas en la reducción del picor (PP-NRS ≥4) desde la semana 1, un aspecto que los tratamientos tópicos controlan con menor eficacia, manteniéndose hasta la semana 16 con tasas de respuesta del 42,7%-41,0% frente al placebo (17,8% - 18,1%). Además, los datos del periodo de mantenimiento (hasta la semana 48) sugieren que la respuesta clínica se mantiene, permitiendo una dosificación C8S en pacientes respondedores sin pérdida significativa de eficacia respecto a la pauta de C4S.

Respecto a subpoblaciones, los datos en adolescentes (12 - 17 años) fueron consistentes con los de la población adulta. Sin embargo, el análisis farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) reflejado en el informe EPAR señala una reducción de la eficacia en los signos inflamatorios (IGA y EASI) en pacientes con un peso corporal ≥ 90 kg, donde la respuesta fue numéricamente inferior y comparable al placebo en algunos parámetros, aunque el beneficio en la reducción del prurito se mantuvo.

El perfil de seguridad a corto plazo (16 semanas) mostró una incidencia de AA comparable al placebo. No obstante, se identificaron señales de seguridad específicas. Se observó una mayor incidencia de reacciones en el lugar de inyección

y una señal de edema periférico y facial. Aunque el asma es una comorbilidad frecuente, no se notificó un desequilibrio numérico en el empeoramiento del asma en el brazo de nemolizumab.

El diseño de los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 se ajusta a la práctica clínica habitual incluyendo población adolescente y utilizando el tratamiento tópico concomitante.

La población fue adecuadamente seleccionada (DA moderada-grave refractaria a tópicos), aunque la exclusión de pacientes con asma grave no controlada limita la generalización a este subgrupo comórbido frecuente.

En cuanto al comparador, el uso de placebo + tratamiento tópico es el estándar regulatorio, pero la ausencia de un brazo comparador activo (ej. biológicos o iJAK) dificulta el posicionamiento directo en el algoritmo terapéutico actual, donde ya existen múltiples alternativas sistémicas.

Las variables co-primarias (IGA, EASI-75) y secundarias (relacionadas con el prurito, sueño) son las estándar y clínicamente relevantes. El enfoque en la rapidez de acción sobre el prurito y la mejora del sueño responde directamente a la carga sintomática de la enfermedad.

La elección entre un agente biológico o un iJAK no cuenta actualmente con biomarcadores predictivos de respuesta validados en la práctica clínica. Por tanto, la selección debe basarse en las características individuales del paciente, comorbilidades y el perfil de seguridad de cada medicamento.

Respecto al perfil de seguridad de los Biológicos (IL-4/13, IL13 e IL-31): presentan generalmente un perfil de seguridad favorable a largo plazo sin requerir monitorización analítica rutinaria de órganos. En el caso del inhibidor de IL-4/13 dupilumab), e inhibidores IL-13 (tralokinumab, lebrikizumab), la conjuntivitis es un efecto adverso de interés, aunque los datos actuales sugieren tasas numéricamente inferiores con lebrikizumab y tralokinumab en comparación con dupilumab. Para nemolizumab, el perfil de seguridad en ensayos clínicos mostró tasas de AA comparables a placebo, siendo los más comunes el empeoramiento de la DA, asma y reacciones de hipersensibilidad (urticaria), sin requerir monitorización bioquímica o instrumental específica.

A continuación, se presentan de manera sintética los principales datos de los fármacos biológicos y de los inhibidores de JAK (iJAK) actualmente disponibles en España para el tratamiento de la DA, junto con los principales resultados de eficacia y seguridad procedentes de los ensayos clínicos que sustentaron su autorización.

- Dupilumab actúa mediante la inhibición de la señalización de las interleucinas 4 y 13. La evaluación de su eficacia y seguridad para la autorización se fundamenta en tres ensayos clínicos pivotales fase III: CHRONOS (NCT02260986), SOLO1 (NCT02277743) y SOLO2 (NCT02277769). En todos ellos se establecieron como variables principales de eficacia en la semana 16 el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta EASI-75 y el porcentaje de pacientes con una puntuación IGA de 0 o 1 (con una reducción de al menos 2 puntos respecto al basal) (57).

  El ensayo CHRONOS presentó un diseño doble ciego controlado con placebo en pacientes con DA moderada o grave refractaria a tratamiento tópico (CET o ITC), evaluando el fármaco en combinación con terapia tópica. Dupilumab demostró superioridad frente a placebo en ambas pautas de dosificación. Con la dosis de 300 mg semanales, el 63,9% de los pacientes alcanzó el EASI-75 y el 39,2% el objetivo de IGA; con la dosis de 300 mg cada dos semanas, las tasas de respuesta fueron del 68,9% para EASI-75 y del 38,7% para IGA. En comparación, el brazo placebo registró un 23,2% y un 12,4% respectivamente.

  Por otro lado, los ensayos SOLO1 y SOLO2 fueron estudios idénticos, doble ciego y controlados con placebo, que evaluaron la eficacia de dupilumab en monoterapia. En el estudio SOLO1, la administración de 300 mg semanales resultó en un 52,5% de pacientes con respuesta EASI-75 y un 37,2% con respuesta IGA, mientras que la pauta quincenal obtuvo un 51,3% y un 37,9% respectivamente; ambos superiores al placebo, que alcanzó un 14,7% en EASI-75 y un 10,3% en IGA. Resultados similares se observaron en el estudio SOLO2: el brazo de tratamiento

semanal mostró un 48,1% de respuesta EASI-75 y un 36,4% de respuesta IGA, y el brazo quincenal un 44,2% y 36,1% respectivamente, frente al 11,9% y 8,5% observados en el grupo placebo (57).

El perfil de seguridad de dupilumab se considera aceptable según los datos de la cohorte principal, que incluye los estudios de búsqueda de dosis y los estudios clínicos pivotales con administración de 300 mg semanal o C2S durante 16 semanas. La incidencia de AA relacionados con el tratamiento fue superior en los brazos de intervención respecto al placebo: se registró un 30,5% en el grupo de administración semanal y un 27,6% en el de administración quincenal, frente al 20,1% observado en el grupo control.

Los AA más frecuentes incluyeron reacciones en el lugar de inyección, cefalea, eosinofilia y trastornos oftalmológicos (blefaritis, conjuntivitis y ojo seco). Destacan especialmente estos últimos por su mayor incidencia en los grupos tratados: un 1,5% con dupilumab semanal y un 1,3% con la pauta quincenal, en comparación con un 0% en el grupo placebo. No obstante, la tasa de discontinuación del tratamiento debido a AA fue similar entre todos los grupos. En cuanto a los SAE, se observó una menor incidencia en los pacientes tratados con dupilumab (2,1% con dosis semanal y 2,5% con dosis quincenal) respecto al grupo placebo, que presentó un 5%. Finalmente, se notificaron 6 fallecimientos durante el desarrollo clínico, ninguno de los cuales se relacionó con el tratamiento en estudio (57).

- Tralokinumab actúa uniéndose específicamente a la citocina IL-13, lo que inhibe su interacción con los receptores y bloquea la señalización posterior. Tralokinumab evita la unión de IL-13 tanto a IL-13Rα1 como a IL-13Rα2, de este modo bloquea tanto la vía de señalización inflamatoria como la posible internalización/regulación vía receptor decoy.

  La autorización del fármaco se fundamentó en los resultados de tres ensayos clínicos fase III realizados en pacientes con DA moderada o grave refractaria a tratamiento tópico: ECZTRA 1 y 2, que evaluaron la eficacia en monoterapia, y ECZTRA 3, en combinación con corticoides tópicos. En los tres estudios se comparó la administración de tralokinumab 300 mg cada dos semanas frente a placebo, estableciendo como variables co-primarias de eficacia en la semana 16 el porcentaje de pacientes con respuesta IGA 0 o 1 y el porcentaje con respuesta EASI-75.

  En los ensayos de monoterapia se observaron mejoras significativas en el brazo de tratamiento. El estudio ECZTRA 1 mostró una tasa de respuesta IGA del 15,8% y EASI-75 del 25,0% con tralokinumab, frente al 7,1% y 12,7% con placebo respectivamente. Por su parte, el ECZTRA 2 registró un 22,2% para IGA y un 33,2% para EASI-75 en el grupo tratado, comparado con un 10,9% y 11,4% en el grupo control. Finalmente, en el ensayo de terapia combinada ECZTRA 3, las diferencias se mantuvieron a favor del fármaco, alcanzando un 38,9% en la variable IGA y un 56,0% en EASI-75, frente al 26,2% y 35,7% observados respectivamente en el brazo placebo (58). Puede considerarse una pauta C4S en pacientes que consigan aclaramiento total o casi total de la piel después de 16 semanas de tratamiento. La probabilidad de mantener un aclaramiento total o casi total de la piel puede ser inferior con la pauta C4S. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado C2S después de 16 semanas.

  Tralokinumab se puede utilizar con o sin corticoides tópicos. El uso de corticoides tópicos, cuando sea apropiado, podría proporcionar un efecto adicional a la eficacia general de tralokinumab. Pueden utilizarse ITC, pero deben reservarse para zonas problemáticas únicamente, como el rostro, el cuello, las zonas intertriginosas y la zona genital.

  Para la evaluación de seguridad vinculada a la aprobación, se analizaron los datos agrupados de cinco ensayos clínicos (incluyendo los tres estudios pivotales), comparando tralokinumab (n=4.281) frente a placebo (n=2.026). La incidencia global de AA fue del 65,7% en los pacientes tratados con tralokinumab, cifra ligeramente inferior al

67,2% registrado en el grupo placebo. En cuanto a los SAE, estos se reportaron en un 2,1% de los pacientes del brazo experimental frente a un 2,8% en el brazo control.

Respecto a los eventos AESI, se observó una mayor frecuencia en el grupo tratado con tralokinumab en comparación con placebo en tres categorías principales: trastornos oftalmológicos (7,9% frente a 3,4%), eosinofilia (23,5% frente a 9,7%) y reacciones en el lugar de inyección (7,2% frente a 3,0%) (58).

- Lebrikizumab: es una inmunoglobulina monoclonal (IgG4) que se une con alta afinidad a la interleucina IL-13 e inhibe selectivamente su señalización a través del receptor heterodímero IL-4 alfa (IL-4Rα) / IL-13 alfa 1 (IL-13Rα1), de modo que inhibe los efectos resultantes de la IL-13. Se espera que la inhibición de la señalización de la IL-13 sea beneficiosa en enfermedades en las que la IL-13 es un factor contribuyente clave en la patogenia de la enfermedad. Lebrikizumab no impide la unión de la IL-13 al receptor alfa 2 de la IL-13 (IL-13Rα2 o receptor *decoy*), lo cual permite la internalización de la IL-13 en la célula. La evaluación clínica de lebrikizumab se sustenta en tres ensayos pivotales fase III realizados en pacientes adolescentes y adultos con DA moderada o grave candidatos a terapia sistémica: ADvocate-1 y ADvocate-2 (monoterapia) y ADhere (en combinación con corticoides tópicos). En todos los estudios, que contaron con la potencia estadística adecuada, se definieron como variables co-primarias de eficacia en la semana 16 el porcentaje de pacientes con respuesta IGA 0 o 1 (con una reducción ≥ 2 puntos) y el porcentaje con respuesta EASI-75.

  En los ensayos de monoterapia, la administración de lebrikizumab 250 mg C2S demostró superioridad estadística y relevancia clínica frente al comparador.

  En el periodo de inducción (semanas 0-16) de los estudios de monoterapia ADvocate-1 y ADvocate-2, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados al grupo de lebrikizumab 250 mg C2S logró una puntuación IGA de 0 o 1, con una mejora ≥ 2 puntos con respecto al inicio en comparación con los del grupo de placebo. Concretamente, el 43,1% y el 33,2% de los pacientes tratados con lebrikizumab en ADvocate-1 y ADvocate-2, respectivamente, y el 12,7% y el 10,8% de los pacientes tratados con placebo en ADvocate-1 y ADvocate-2, respectivamente, alcanzaron IGA 0,1, y el 58,8% y el 52,1% de los pacientes tratados con lebrikizumab y el 16,2% y el 18,1% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron un EASI 75, respectivamente. La diferencia de tratamiento en la semana 16 entre lebrikizumab y placebo en relación a IGA fue del 29,7% y 21,9 % en ADvocate-1 y ADvocate-2, respectivamente, mientras que para el EASI 75 fue del 42,0% y 33,3%, respectivamente (59).

  La evaluación de la seguridad de lebrikizumab se fundamenta en los datos a corto plazo (16 semanas) de cuatro estudios controlados con placebo (KGAF, ADvocate-1, ADvocate-2 y ADhere) y en datos a largo plazo (hasta 52/56 semanas) que incluyen los estudios ADjoin y ADore. La población total de seguridad abarcó 1.720 pacientes, de los cuales 372 (21,6%) eran adolescentes y 891 recibieron tratamiento durante al menos un año. Durante la fase de inducción, la frecuencia de SAE fue similar entre los grupos de lebrikizumab y placebo, siendo la mayoría de los eventos emergentes del tratamiento de intensidad leve o moderada.

  Entre los eventos de especial interés durante las primeras 16 semanas, destaca la mayor incidencia de trastornos oftalmológicos en el grupo de lebrikizumab frente a placebo, incluyendo conjuntivitis (6,9% frente a 1,8%), conjuntivitis alérgica (1,8% frente a 0,7%), blefaritis (0,8% frente a 0,2%) y queratitis (0,6% frente a 0,3%). En la fase de mantenimiento (semanas 16-52), la incidencia de conjuntivitis y conjuntivitis alérgica fue del 5,0% y 5,9% respectivamente. No obstante, las tasas de discontinuación por estas causas fueron bajas (0,7% y 0,3%) y la mayoría de los casos se resolvieron, con una recuperación del 72% de los pacientes. Asimismo, se observaron reacciones en el lugar de inyección con mayor frecuencia en el brazo activo (2,6%) que en el placebo (1,5%), siendo en su inmensa mayoría leves o moderadas y sin reportes de gravedad en el seguimiento a un año.

  Respecto a los parámetros analíticos, un 20,3% de los pacientes tratados con lebrikizumab presentó un incremento en el recuento de eosinófilos respecto al inicio, frente al 11,7% con placebo; sin embargo, la

notificación de eosinofilia como evento adverso fue baja y similar entre grupos (0,6% frente a 0,8%), sin conllevar interrupciones del tratamiento. En cuanto al perfil infeccioso, la incidencia global durante la inducción fue superior con lebrikizumab (21,2% frente a 18,9%), destacando la nasofaringitis (4,4% frente a 3,2%) y el herpes zóster (0,6% frente a 0%), aunque las infecciones cutáneas fueron menos frecuentes en el brazo activo (2,2% frente a 5,9%). El perfil de seguridad a largo plazo se mantuvo consistente con el observado en la semana 16, sin diferencias clínicas entre las pautas de dosificación quincenal o mensual. Finalmente, en la población adolescente, la incidencia global de AA fue inferior a la del placebo (35,6% frente a 55,3%), aunque se registraron frecuencias superiores a la población adulta en eventos específicos como ojo seco (2,9%), prurito (2,2%) y rinitis alérgica (2,2%) (59).

- Abrocitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la quinasa JAK1. Su aprobación en DA se sustenta en los resultados de dos ensayos clínicos pivotales fase III, MONO-1 y MONO-2, que incluyeron pacientes con enfermedad moderada o grave refractaria a tratamiento tópico. En ambos estudios se compararon dos dosis del fármaco (100 mg y 200 mg) frente a placebo, definiendo como variables principales de eficacia el porcentaje de pacientes con respuesta EASI-75 y el porcentaje de pacientes con puntuación IGA 0 o 1 (con una reducción ≥ 2 puntos) evaluados en la semana 12.

  En el ensayo MONO-1, ambas dosis demostraron diferencias estadísticamente significativas frente al control. El grupo tratado con abrocitinib 200 mg alcanzó un 62,7% de respuesta EASI-75 y un 43,8% de respuesta IGA, mientras que con la dosis de 100 mg se obtuvieron tasas del 39,7% y 23,7% respectivamente. En comparación, el grupo placebo registró un 11,8% en EASI-75 y un 7,9% en la variable IGA. De manera similar, en el estudio MONO-2, la dosis de 200 mg logró un 61,0% en EASI-75 y un 38,1% en IGA, y la dosis de 100 mg un 44,5% y un 28,4% respectivamente; resultados superiores a los observados con placebo, que fueron del 10,4% para EASI-75 y del 9,1% para IGA (60).

  El análisis de seguridad para abrocitinib se realizó sobre la población primaria, constituida por todos los pacientes incluidos en estudios controlados con placebo con un seguimiento mínimo de 16 semanas. En dicha población, la incidencia global de AA fue superior en los pacientes tratados con abrocitinib (64,6%) en comparación con el grupo placebo (55,0%). No obstante, el porcentaje de SAE en el brazo control (3,2%) frente al brazo de tratamiento activo (2,5%). Es relevante señalar que, al analizar los eventos relacionados con el tratamiento, se observó un comportamiento dosis-dependiente: la proporción fue similar entre la dosis de 100 mg y placebo, siendo superior en el grupo tratado con abrocitinib 200 mg.

  Respecto a los SAE, y en consonancia con el perfil de clase de los inhibidores JAK, se registró una mayor incidencia de infecciones o reactivaciones de herpes zóster en los grupos de tratamiento activo: un 0,6% con la dosis de 100 mg y un 1,2% con la de 200 mg, frente a una ausencia de casos (0%) en el grupo placebo. En cuanto a la interrupción del tratamiento debido a AA, no se hallaron diferencias significativas globales entre los brazos. Sin embargo, las causas de abandono difirieron cualitativamente: el empeoramiento de la dermatitis atópica fue el motivo más frecuente en el grupo placebo (5,6% frente al 1,2% con abrocitinib), mientras que las náuseas (0,4%) y la cefalea (0,3%) motivaron la discontinuación con mayor frecuencia en el grupo de abrocitinib (0% para ambas en placebo). Por último, se notificaron tres fallecimientos en el grupo de abrocitinib, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento (60).

- Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las quinasas JAK1 y JAK2. La extensión de su indicación a DA se basó en los resultados de tres ensayos clínicos fase III controlados con placebo en pacientes con enfermedad moderada o grave refractaria a tratamiento tópico: los estudios JAHL y JAHM en monoterapia, y el estudio JAIY en combinación con corticoides tópicos. La variable principal de eficacia en todos los ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una puntuación IGA de 0 o 1 en la semana 16. Cabe destacar que, si bien las dosis

de 2 mg y 4 mg mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en los tres estudios, la dosis de 1 mg no logró demostrar superioridad.

En cuanto a los resultados cuantitativos, en el estudio JAHL, el 17% de los pacientes tratados con baricitinib 4 mg y el 11% con la dosis de 2 mg alcanzaron la respuesta IGA, frente al 5% del grupo placebo. De manera similar, en el estudio JAHM las tasas de respuesta fueron del 14% para la dosis de 4 mg y del 11% para la de 2 mg, comparado con un 5% en el grupo control. Por último, en el ensayo de terapia combinada JAIY, se observaron porcentajes de respuesta superiores, alcanzando un 31% con la dosis de 4 mg y un 24% con la de 2 mg, frente al 15% registrado en el brazo placebo (61).

En la evaluación del perfil de seguridad de baricitinib, la incidencia global de AA fue del 57,7% en los pacientes tratados con baricitinib 4 mg y del 56,9% con la dosis de 2 mg, frente al 51,5% observado en el grupo placebo. Estas diferencias se atribuyen principalmente a una mayor frecuencia en los grupos de tratamiento activo de infecciones y reactivaciones virales (34,0% con 4 mg y 34,3% con 2 mg, frente al 28,6% con placebo), así como a alteraciones analíticas como trombocitosis (12,8% y 9,3% frente al 3,5% respectivamente) e incremento de los niveles de colesterol (20,8% y 21,0% frente al 9,6% respectivamente).

Por el contrario, la incidencia de SAE fue superior en el grupo placebo (2,9%) en comparación con los pacientes tratados con baricitinib, tanto en la dosis de 4 mg (1,8%) como en la de 2 mg (1,6%). Finalmente, cabe señalar que no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad al comparar el uso del fármaco en monoterapia frente a su administración en combinación con corticoides tópicos (61).

- Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la quinasa JAK1. La extensión de su indicación a DA se fundamentó en los resultados de tres ensayos clínicos fase III: M16-045 (MEASURE UP 1) y M18-891 (MEASURE UP 2) en monoterapia, y M16-047 (AD UP) en combinación con corticoides tópicos. Estos estudios incluyeron pacientes con enfermedad moderada o grave refractaria a tratamiento tópico, aleatorizados 1:1:1 para recibir upadacitinib 30 mg, upadacitinib 15 mg o placebo (más corticoides tópicos en el estudio AD UP). Las variables principales de eficacia evaluadas fueron el porcentaje de pacientes con respuesta EASI-75 y el porcentaje con respuesta IGA 0 o 1 (con reducción ≥ 2 puntos) en la semana 16. En todos los ensayos, ambas dosis demostraron superioridad frente al comparador.

  En el estudio de monoterapia MEASURE UP 1, la dosis de 30 mg alcanzó un 79,7% de respuesta EASI-75 y un 62,0% de respuesta IGA, mientras que la dosis de 15 mg obtuvo un 69,6% y un 48,1% respectivamente; ambas superiores al placebo, que registró un 16,3% en EASI-75 y un 8,4% en IGA. Resultados consistentes se observaron en el segundo estudio de monoterapia, MEASURE UP 2, donde el brazo de 30 mg logró un 72,9% en EASI-75 y un 52,0% en IGA, y el de 15 mg un 60,1% y 38,8% respectivamente, frente al 13,3% y 4,7% observados en el grupo placebo. Finalmente, en el ensayo de combinación AD UP, la dosis de 30 mg mostró un 77,1% de respuesta EASI-75 y un 58,6% de respuesta IGA, y la dosis de 15 mg un 64,6% y 39,6% respectivamente, superando las tasas del grupo placebo más corticoides tópicos, que fueron del 26,4% para EASI-75 y del 10,9% para IGA) (62).

  La población de seguridad incluyó un total de 2.898 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento (upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo). El perfil de seguridad observado fue consistente con el establecido previamente en la indicación de artritis reumatoide. Se identificaron diferencias estadísticamente significativas con una mayor incidencia en los grupos de tratamiento activo frente a placebo en eventos como acné (2,2% en placebo frente a 9,6% con 15 mg y 15,1% con 30 mg), elevación de CPK (0% frente a 6,0% y 7,4%), infecciones graves (0,5% frente a 2,4% y 3,4%), infecciones oportunistas (0% frente a 2,1% y 2,2%), reactivación de herpes zóster (0% frente a 3,8% y 5,3%), anemia (0% frente a 1,1% y 3,1%) y neutropenia (0% frente a 2,5% y 4,7%).

  Adicionalmente, los datos sugieren una relación dosis-dependiente, registrándose una mayor frecuencia de algunos AA y SAE en el grupo de 30 mg en comparación con el de 15 mg. En cuanto a la discontinuación del

tratamiento debido a AA, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos, situándose en un 2,9% con la dosis de 30 mg y un 2,3% con la de 15 mg, frente al 3,8% observado en el grupo placebo (62).

Los resultados del estudio ORAL Surveillance demostraron que el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide mayores de 50 años y con factores de riesgo cardiovascular se asocia a un aumento de AA cardiovasculares mayores (MACE), neoplasias malignas, trombo embolismó venoso (TEV), infecciones graves y mortalidad, en comparación con los inhibidores del TNF-α. La evidencia observacional preliminar con baricitinib sugiere riesgos similares (63).

Basándose en estos datos, el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) (EMA) ha determinado que estos riesgos deben considerarse un efecto de clase para todos los inhibidores de la JAK en enfermedades inflamatorias.

Por ello, se recomienda utilizar estos fármacos solo si no existen alternativas adecuadas en pacientes de 65 años o más, con antecedentes o factores de riesgo cardiovascular, fumadores o exfumadores de larga duración o con riesgo de neoplasias malignas. Asimismo, deben utilizar con cautela en pacientes con riesgo de TEV (64, 65).

Determinar la magnitud del beneficio de nemolizumab frente a otros tratamientos para la DA moderada-grave resulta difícil, debido a la ausencia de ensayos comparativos directos y de evidencia robusta procedente de comparaciones directas o metaanálisis en red (NMA) que incorporen estudios de fase III y permitan contextualizar su eficacia y seguridad relativas frente a las distintas alternativas terapéuticas.

Sin embargo, se dispone de algunas comparaciones directas y NMA que permiten contextualizar la eficacia y seguridad relativa de otras opciones terapéuticas.

Un NMA publicado en 2023 sintetizó la evidencia proveniente de 149 ensayos clínicos aleatorizados, abarcando una población de 28.686 pacientes con DA de moderada a grave, con el objetivo de evaluar 75 intervenciones en 149 estudios. El estudio analizó seis variables de eficacia evaluadas entre las semanas 12 y 16 de tratamiento (gravedad de la DA según el EASI, prurito, trastornos del sueño, calidad de vida, ansiedad y depresión), así como dos variables de seguridad, definidas por la incidencia de AA totales y SAEs. En el análisis de eficacia comparada, el upadacitinib a dosis altas (30 mg/día) y el abrocitinib a dosis altas (200 mg/día) se posicionaron conjuntamente como las intervenciones de mayor efectividad para la reducción de la gravedad de la DA, el prurito y el número de brotes, sustentado por un elevado grado de evidencia. Asimismo, el upadacitinib a dosis baja (15 mg/día) y el abrocitinib a dosis baja demostraron una eficacia de rango intermedio-alto. En contraposición, el baricitinib a dosis bajas fue identificado entre las intervenciones menos eficaces evaluadas. No obstante, la alta eficacia de los iJAK conllevó un compromiso en la seguridad: upadacitinib (30 mg) y abrocitinib (200 mg) mostraron las frecuencias más elevadas de AA globales, asociándose a un incremento en la tasa de infecciones virales cutáneas, como el herpes zóster. Respecto a los SAEs, la evidencia fue limitada debido a la corta duración de la mayoría de los ensayos (66).

Por su parte, los agentes biológicos dupilumab, tralokinumab y lebrikizumab mostraron una eficacia intermedia-alta en la reducción de la gravedad clínica, el prurito y los brotes, con un elevado grado de evidencia, perfilándose como opciones con un balance beneficio-riesgo favorable. Su perfil de seguridad general fue similar al placebo en términos de AA globales y graves; sin embargo, se identificó una señal de seguridad específica para esta clase terapéutica: un aumento moderado en la incidencia de conjuntivitis, no observado con los iJAK ni con el placebo (66).

Finalmente, respecto a las terapias sistémicas clásicas, la ciclosporina a dosis altas (4 a 5 mg/kg/día) se identificó como una de las opciones más eficaces, aunque estos resultados poseen un bajo nivel de evidencia debido a limitaciones metodológicas. En cuanto a los corticoides sistémicos orales, la fototerapia y otros inmunosupresores no dirigidos (como azatioprina, metotrexato y micofenolato), los datos mostraron un bajo nivel de evidencia y una eficacia e incertidumbre clínica inferiores a las de los inhibidores de JAK y los agentes biológicos mencionados (66).

En otro NMA, publicado en 2024, incluye 97 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 24.679 pacientes. El objetivo principal de esta actualización fue posicionar la eficacia y seguridad de lebrikizumab frente al estándar de cuidado

biológico actual (dupilumab) y otros tratamientos sistémicos (iJAK, tralokinumab) en adultos con DA moderada a grave, evaluados hasta las 16 semanas de tratamiento. La evidencia sugiere que no existen diferencias clínicamente importantes entre lebrikizumab y dupilumab en las variables continuas clave a corto plazo (hasta 16 semanas). A pesar de la similitud en escalas continuas, dupilumab mostró una mayor probabilidad de éxito en variables binarias (respuesta dicotómica) frente a lebrikizumab. Dupilumab se asoció con mayores odds de alcanzar EASI-50 (OR 1,4), EASI-75 (OR 1,4), EASI-90 (OR 1,5) y éxito en la IGA (OR 1,3). Esto sugiere que, aunque la mejora promedio es similar, una proporción ligeramente mayor de pacientes podría alcanzar umbrales estrictos de respuesta con dupilumab. Se observa una alta eficacia de las dosis altas de iJAK, en concreto upadacitinib (30 mg) y abrocitinib (200 mg), continúan demostrando la eficacia relativa numéricamente más alta en la red. Se observa una eficacia similar respecto a lebrikizumab situándose en un rango de efectividad comparable a dupilumab en términos de reducción media de gravedad, aunque numéricamente inferior a las dosis altas de iJAK en comparaciones indirectas. Este NMA presenta varias limitaciones, en primer lugar, lebrikizumab solo se conecta a la red de evidencia a través de comparaciones con placebo. No existen comparaciones directas entre lebrikizumab y otros biológicos o iJAK incluidos en este análisis. Toda la evidencia comparativa frente a agentes activos es indirecta, lo que reduce la certeza y depende de la asunción de transitividad (similitud de las poblaciones de los ensayos frente a placebo). Además, debido a las bajas tasas de SAEs y retiradas por AA en los estudios, las estimaciones de seguridad son imprecisas. El NMA no pudo detectar diferencias clínicamente útiles en seguridad entre los distintos fármacos analizados. Esto es importante al comparar biológicos (perfil generalmente más seguro) frente a iJAK (requieren seguimiento en términos de seguridad). Por último, existe una escasa evidencia en población pediátrica, limitando la generalización a adolescentes y niños (67).

Una reciente actualización de este NMA, publicada en 2025, evaluó la eficacia del nemolizumab en DA de moderada a grave utilizando al dupilumab como comparador de referencia. Fueron analizados 111 estudios clínicos, que incluyeron 29.477 pacientes. A las 16 semanas de tratamiento, los resultados muestran que el nemolizumab es menos eficaz que el dupilumab en la reducción de los signos clínicos medidos por el EASI, con una diferencia media de aproximadamente seis puntos a favor del dupilumab y una certeza moderada de que esta diferencia es clínicamente relevante. Asimismo, el dupilumab se asocia con una mejora mayor en los síntomas reportados por los pacientes, evaluados mediante el POEM, y con una ventaja pequeña pero importante en la calidad de vida relacionada con la piel medida por el DLQI, ambas con certeza moderada. En contraste, no se identificaron diferencias relevantes entre ambos tratamientos en el control del prurito según la escala PP-NRS, lo que se atribuye al mecanismo de acción específico del nemolizumab sobre la IL-31, una citocina clave en el picor. En conjunto, el estudio concluye que el nemolizumab es inferior al dupilumab en signos, síntomas y calidad de vida, pero presenta una eficacia comparable en el alivio del prurito. Esta actualización, no está exenta de limitaciones metodológicas que reducen la solidez de las comparaciones indirectas. Existe un posible sesgo de cohorte histórica, ya que las poblaciones incluidas en los ensayos pivotales de dupilumab realizados hace aproximadamente una década pueden diferir de manera sistemática de las reclutadas más recientemente en los estudios de nemolizumab. Además, el metaanálisis no permite obtener conclusiones clínicamente relevantes sobre la seguridad comparativa entre los tratamientos. Los resultados se restringen a la eficacia a corto plazo, hasta 16 semanas, por lo que no aseguran la persistencia del beneficio en el largo plazo. Asimismo, la combinación de ensayos de monoterapia con estudios que permiten el uso concomitante de corticosteroides tópicos introduce heterogeneidad en el diseño, pese a que los análisis de subgrupos sugieren consistencia en los resultados. A ello se suma la imprecisión de las estimaciones para dosis específicas, como la de 60 mg aprobada en Japón, debido al tamaño reducido de las poblaciones estudiadas, y la ausencia de ensayos clínicos directos que comparen nemolizumab con otros tratamientos sistémicos activos, lo que obliga a basar todas las conclusiones en comparaciones indirectas (68).

En el desarrollo clínico de abrocitinib para la DA de moderada a grave, se realizaron unas comparaciones directas entre abrocitinib y dupilumab (estudios COMPARE y JADE DARE).

- En el estudio COMPARE, que evaluó abrocitinib (100 mg y 200 mg diarios) frente a dupilumab (300 mg C2S) y placebo (todos los brazos en combinación con tratamientos tópicos), todos los brazos con tratamiento activo

demostraron superioridad frente a placebo. En la comparación directa entre fármacos activos, la dosis de 100mg de abrocitinib no demostró superioridad sobre dupilumab. Por el contrario, la dosis de 200 mg mostró superioridad estadística en la semana 12, con una diferencia de proporciones del 12,4% (IC95%: 3,5 a 21,3) en la respuesta IGA 0/1 (con mejoría ≥ 2 puntos) y del 12,0% (IC95%: 3,3 a 20,7) en la respuesta EASI-75. No obstante, esta ventaja de eficacia no se mantuvo en evaluaciones posteriores a la semana 12, un hallazgo probablemente atribuible a la farmacocinética de dupilumab, que presenta un periodo de inducción más prolongado hasta alcanzar su eficacia máxima (34, 35).

- En el estudio JADE DARE (abrocitinib 200 mg vs. dupilumab 300 mg C2S) confirmó la superioridad de abrocitinib en variables de respuesta rápida y profunda. Abrocitinib fue superior en las variables principales: porcentaje de pacientes con respuesta de prurito PP-NRS4 en la semana 2 (diferencia: 22,6%; IC95%:15,8 a 29,5; p<0,0001) y respuesta EASI-75 en la semana 4 (diferencia: 14,1%; IC95%:8,2 a 20,0; p<0,0001). Adicionalmente, mantuvo la superioridad en la variable secundaria clave de respuesta profunda (EASI-90) en la semana 16, con una diferencia entre grupos del 12,5% (IC95%:5,3 a 19,7; p=0,0008) (69).

En el estudio HEADS UP, de fase IIIb, se comparó upadacitinib (30 mg/día) frente a dupilumab 300 mg C2S. Upadacitinib demostró superioridad estadística en la variable principal a la semana 16 (respuesta EASI-75), alcanzando un 71,0% frente al 61,1% con dupilumab, lo que representa una diferencia ajustada del 9,7% (IC95%:2,6 a 16,7%; p=0,007). Sin embargo, estas diferencias dejaron de ser estadísticamente significativas en la semana 24 (65,3% vs. 61,2%; p=0,29), sugiriendo una convergencia de eficacia a largo plazo tras el periodo de inducción de dupilumab. En términos de seguridad, el perfil favoreció a dupilumab. A las 16 semanas, la incidencia global de AA fue superior con upadacitinib (72,8%) respecto a dupilumab (65,0%). Asimismo, upadacitinib presentó tasas más elevadas de SAEs (2,9% vs. 1,2%) y de interrupción del tratamiento por AA (2,0% vs. 1,2%). En el análisis de AA de especial interés, los pacientes tratados con upadacitinib mostraron una mayor incidencia de infecciones graves (1,1% vs. 0,6%), eccema herpético (0,3% vs. 0%) y herpes zóster (2,0% vs. 0,9%) (70).

El estudio de fase IIIb/IV LEVEL UP evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib frente a dupilumab en pacientes adultos y adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave con respuesta inadecuada a terapia sistémica. En este ensayo, upadacitinib se inició con una dosis de 15 mg diarios, con una escalada protocolizada a 30 mg basada en la respuesta clínica (ausencia de EASI 50 o mejora de ≥ 4 puntos en WP-NRS en la semana 4, o ausencia de EASI 75 en la semana 8). Los resultados del análisis primario a la semana 16 revelaron que el 19,9% de los pacientes tratados con upadacitinib alcanzaron simultáneamente un aclaramiento cutáneo casi completo (EASI 90) y una reducción total o casi total del prurito (WP-NRS 0/1), frente al 8,9% registrado en el grupo de dupilumab, alcanzando una significancia estadística de p < 0.001. En cuanto al perfil de seguridad, los datos recogidos durante este periodo de 16 semanas no mostraron señales nuevas ni inesperadas, resultando consistentes con los perfiles de seguridad ya conocidos para ambos fármacos (71).

Se ha localizado una comparación indirecta ajustada (MAIC) para evaluar el mantenimiento de la eficacia y la seguridad a largo plazo de lebrikizumab frente a dupilumab en adultos con dermatitis atópica moderada a grave que habían respondido al tratamiento tras una fase de inducción de 16 semanas. Dado que no existían ensayos clínicos comparativos directos entre ambos tratamientos, se empleó un MAIC no anclado, en el que los datos individuales de los ensayos ADvocate 1 y 2 de lebrikizumab fueron ponderados para alinearlos con las características basales y factores pronósticos del ensayo SOLO-CONTINUE de dupilumab. Los criterios de valoración principales incluyeron el mantenimiento de la respuesta clínica medida por IGA 0/1, la conservación de una mejora del 75 % en el índice EASI y la incidencia de AA durante el periodo de mantenimiento comprendido entre las semanas 16 y 52. Los criterios de valoración principales incluyeron el mantenimiento de la respuesta clínica medida por IGA 0/1, la conservación de una mejora del 75% en el índice EASI y la incidencia de AA durante el periodo de mantenimiento comprendido entre las semanas 16 y 52 (36 semanas de seguimiento). Los resultados mostraron que lebrikizumab administrado C4S se asoció

con una mayor probabilidad de mantener una respuesta IGA 0/1 en comparación con dupilumab administrado semanal o quincenalmente (RR 1,334; IC 95% 1,02–1,74; p = 0,035), mientras que ambos tratamientos presentaron una eficacia comparable en el mantenimiento de la respuesta EASI-75 (RR 0,937; IC 95% 0,78-1,13; p = 0,490). En términos de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de AA entre ambos fármacos. Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de los resultados para EASI-75 y seguridad, aunque la significación estadística del resultado de IGA 0/1 varió en algunos escenarios. En conjunto, los hallazgos sugieren que lebrikizumab puede ofrecer un mantenimiento de la eficacia similar o potencialmente superior al de dupilumab, con la ventaja de un esquema de dosificación menos frecuente, si bien los autores señalan que estos resultados deben interpretarse con cautela debido al tamaño muestral limitado y a la posibilidad de sesgos residuales no ajustados (72).

Se requieren estudios con comparaciones directas que incluyan a nemolizumab para poder determinar con precisión su eficacia y seguridad relativas. Además, la duración de la exposición al fármaco sigue siendo limitada, por lo que no se dispone de información suficiente para establecer su perfil de eficacia y seguridad a largo plazo, un aspecto especialmente relevante dada la cronicidad de la enfermedad.

Prurigo nodular

El PN constituye una entidad clínica compleja con un profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes, donde el objetivo terapéutico primordial es interrumpir el ciclo picor-rascado y lograr la curación de las lesiones cutáneas. El abordaje actual requiere una estrategia multimodal e individualizada; sin embargo, las medidas no farmacológicas y las terapias tópicas (CET e ITC) suelen resultar insuficientes para el control de la enfermedad a largo plazo (39, 40, 48).

Históricamente, el manejo del PN moderado a grave refractario a tratamiento tópico se ha basado en el uso empírico y fuera de indicación de terapias sistémicas. Este arsenal incluye inmunosupresores clásicos (metotrexato, ciclosporina), neuromoduladores (gabapentinoides), antidepresivos y antagonistas opioides. No obstante, la evidencia que respalda el uso de estos agentes es de baja calidad, limitándose fundamentalmente a series de casos, estudios retrospectivos y ensayos abiertos con muestras reducidas, sin que existan estudios controlados robustos que avalen su eficacia específica en esta patología (48).

Además, el uso crónico de estas terapias sistémicas conlleva limitaciones de seguridad significativas. Fármacos como los corticosteroides sistémicos, la ciclosporina presenta un perfil de toxicidad importante que restringe su uso continuado, mientras que otros, como los gabapentinoides, ven limitado su uso por AA como la sedación, especialmente en población de edad avanzada. En consecuencia, existe una necesidad médica no cubierta de nuevas opciones terapéuticas con indicación aprobada que ofrezcan un balance beneficio/riesgo favorable y permitan un control sostenido de la enfermedad (48).

Dupilumab fue el primer medicamento con indicación específica para el PN que ha demostrado una reducción clínica y estadísticamente significativa del prurito y de la extensión de las lesiones cutáneas. Sin embargo, no se dispone de datos de eficacia a largo plazo ni sobre la posibilidad de retratamiento en caso de recaída. Por el momento, no se han llevado a cabo estudios de extensión a largo plazo para esta indicación.

La eficacia y seguridad de nemolizumab, para el tratamiento del PN en adultos con enfermedad moderada a grave candidatos a terapia sistémica, proviene principalmente de dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2. Ambos estudios cumplieron sus co-variables primarias con resultados estadísticamente significativos y clínicamente relevantes frente a placebo. En cuanto a la reducción del prurito (PP-NRS ≥ 4): nemolizumab demostró una superioridad robusta (58,4% y 56,3% vs. 17-21% en placebo). Este efecto es el más pronunciado y se considera el principal impulsor del beneficio clínico dado que el prurito es el síntoma cardinal. Respecto del éxito IGA (0/1 + reducción ≥ 2 puntos), también se alcanzó la superioridad (26,3% y 37,7% vs. 7-11% en placebo). Sin embargo, se observó una heterogeneidad numérica entre OLYMPIA 1 y 2 en la magnitud del efecto sobre las lesiones, aunque ambos fueron positivos.

En lo concerniente a las variables secundarias y la rapidez de acción, se observa la rapidez de acción del fármaco, con una separación significativa de las curvas de prurito observada tan pronto como en la semana 4 (variable secundaria clave). Además, se demostró un beneficio significativo en la calidad del sueño (SD-NRS), lo que refuerza la relevancia clínica para el paciente.

La eficacia se mantuvo hasta la semana 24 en el estudio OLYMPIA 1. El CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) discutió la regla de parada en no respondedores. Dado que no hubo mejora adicional en prurito después de la semana 16, se acordó recomendar la consideración de suspender el tratamiento si no hay respuesta en esa fecha, aunque se reconoce que la curación de las lesiones (IGA) puede requerir más tiempo (hasta 24 semanas).

El perfil de seguridad se basa en una exposición de 578 pacientes con PN, con una duración media de exposición de aproximada de 454 días. Nemolizumab fue generalmente bien tolerado. Los AA más frecuentes identificadas en la indicación de PN difieren ligeramente de la DA debido a la dosis más alta (60 mg) utilizada en pacientes de mayor peso y a la edad avanzada de la población con PN. Las reacciones eccematosas se identificaron como AA frecuentes (DA, eccema numular). Se observó la aparición de reacciones de tipo eccematoso (incluyendo DA y eccema numular) en pacientes tratados por PN, un hallazgo a tener en cuenta dada la fisiopatología de la enfermedad. La cefalea fue más frecuente en el brazo activo (6,8% vs 3,2%). En el AA de infecciones fúngicas superficiales, se observó un desequilibrio desfavorable para nemolizumab, lo que llevó a su inclusión como reacción adversa. El empeoramiento del asma fue un punto crítico de discusión. El análisis de seguridad en pacientes con PN reveló que, partiendo de una prevalencia basal de asma similar entre los grupos de tratamiento (aproximadamente 13-14%), existe un desequilibrio notable en los eventos de empeoramiento del asma confirmados por el investigador. Se observó que el 15,7% de los sujetos asmáticos tratados con nemolizumab experimentaron un empeoramiento, en comparación con solo el 3,6% en el grupo placebo. Este hallazgo contrasta con los estudios de DA, donde no se observó tal aumento; la diferencia radica principalmente en el régimen de dosificación, ya que 5 de los 8 pacientes que empeoraron recibieron la dosis más alta de 60 mg C4S, una dosis no investigada en el programa de DA. De hecho, el análisis estratificado indica que casi el 30% (5 de 17) de los pacientes asmáticos con peso ≥90 kg que recibieron la dosis de 60 mg reportaron un empeoramiento, sugiriendo una relación causal dosis-dependiente, mientras que la tasa de eventos en la dosis baja (30 mg C4S) se mantuvo alineada con el placebo y los datos históricos de DA (alrededor del 10%). En consecuencia, se considera que existe una posibilidad razonable de relación causal entre la dosis alta de nemolizumab y el empeoramiento del asma, lo que ha motivado la actualización de las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica para incluir y describir esta reacción adversa. La población geriátrica presentó tasas más altas de AA, interrupción del tratamiento y reacciones eccematosas.

El diseño del estudio, así como la población incluida se considera adecuados para demostrar el efecto del fármaco en una patología crónica y debilitante. La población reclutada (adultos con PN de moderado a grave, IGA ≥ 3, PP-NRS ≥ 7 y ≥ 20 lesiones) se considera representativa de la población diana que requiere terapia sistémica. Se aceptó la posología estratificada por peso (30 mg C4S para <90 kg; 60 mg C4S para ≥90 kg) basada en modelos PK/PD y estudios de fase 2, lo cual se considera una justificación sólida para optimizar la exposición.

Los estudios pivotales no están carentes de ciertas limitaciones. En primer lugar, los estudios son controlados exclusivamente con placebo, sin embargo, existe una terapia biológica ya aprobada para PN (dupilumab). La ausencia de comparación directa impide establecer la superioridad, no-inferioridad o el posicionamiento terapéutico preciso. La realización de comparaciones indirectas (NMA) podría contribuir a reducir la incertidumbre sobre el posicionamiento relativo. Además, los datos controlados frente a placebo se limitan a 16 semanas (OLYMPIA 2) y 24 semanas (OLYMPIA 1), pese a tratarse de una enfermedad crónica. No existen datos controlados a largo plazo que permitan confirmar el mantenimiento de la respuesta o identificar posibles AA tardíos más allá de los 6 meses en un entorno controlado.

La señal de empeoramiento del asma se concentró en la dosis de 60 mg (pacientes ≥90 kg). El tamaño muestral de subgrupos asmáticos con dosis alta es muy pequeño (n=17), lo que genera una incertidumbre estadística sobre la magnitud real de este riesgo. Por último, una proporción considerable de pacientes en los ensayos (especialmente en

OLYMPIA 1, 36%) no había recibido tratamiento previo para PN, a pesar de tener enfermedad moderada-grave. Esto podría no reflejar la práctica clínica habitual donde los biológicos se reservan para líneas posteriores tras fallo de tópicos o sistémicos convencionales. La eficacia observada podría estar sobreestimada respecto a una población puramente refractaria.

No se han localizado comparaciones directas ni indirectas en las que estuviese incluido nemolizumab con otras opciones farmacológicas como pudieran ser dupilumab.

Como se ha mencionado anteriormente, dupilumab fue el primer medicamento con indicación especifica en el tratamiento del PN. La evidencia clínica que sustenta la autorización proviene de dos ensayos clínicos de fase III, PRIME y PRIME2. Ambos comparten un diseño idéntico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La intervención consistió en una dosis de carga de 600 mg de dupilumab subcutáneo, seguida de 300 mg C2S durante 24 semanas. La variable principal difirió en el momento temporal de evaluación entre estudios debido a una enmienda en PRIME tras observar datos de PRIME2: Proporción de pacientes con reducción del picor ≥ 4 puntos en WI-NRS a la semana 12. PRIME: Proporción de pacientes con reducción del picor ≥ 4 puntos en WI-NRS a la semana 24. Variable secundaria clave (ambos): Aclaramiento de la piel (IGA PN-S 0 o 1) a la semana 24. En los ensayos clínicos pivotales, dupilumab demostró una superioridad estadística significativa frente a placebo tanto en la reducción del prurito como en el aclaramiento de las lesiones cutáneas. En el estudio PRIME2, donde la variable principal evaluó la mejoría del picor a las 12 semanas, el 37,2% de los pacientes tratados con dupilumab alcanzó una reducción de al menos 4 puntos en la escala WI-NRS, en comparación con el 22,0% del grupo placebo. Esta tendencia se consolidó hacia el final del tratamiento, observándose en la semana 24 que el 57,7% de los pacientes con dupilumab lograron dicha reducción del prurito frente al 19,5% del control (73).

Por su parte, en el estudio PRIME, la variable principal midió la reducción del prurito (WI-NRS ≥ 4 puntos) directamente a las 24 semanas, obteniendo una respuesta del 60,0% en el brazo de dupilumab frente a un 18,4% en el brazo de placebo. Además, es destacable que la reducción significativa del picor comenzó de manera temprana, observándose diferencias estadísticas respecto al placebo a partir de la semana 3 en ambos estudios (73).

En cuanto a la resolución de las lesiones nodulares, medida como la proporción de pacientes con un aclaramiento total o casi total de la piel (puntuación IGA PN-S de 0 o 1) a la semana 24, los resultados fueron consistentes en ambos ensayos. En el estudio PRIME2, el 44,9% de los pacientes con dupilumab alcanzó este objetivo frente al 15,9% con placebo, mientras que en el estudio PRIME, el 48,0% de los tratados con el fármaco logró el aclaramiento frente al 18,4% del grupo placebo (73).

Conclusión

Dermatitis atópica

Nemolizumab ha sido autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años de edad que son candidatos para tratamiento sistémico.

En los estudios pivotales ARCADIA 1 y ARCADIA 2, los pacientes incluidos en los estudios continuaron utilizando el tratamiento tópico de base (TCE de potencia media para las zonas corporales, y un TCE de baja potencia o un ITC para áreas sensibles como la cara, el cuello y las zonas intertriginosas). Nemolizumab demostró superioridad estadística frente a placebo en las variables co-primarias en la semana 16. En el análisis agrupado y en los estudios individuales, las tasas de respuesta IGA (0/1 con una mejora ≥ 2 puntos) oscilaron entre el 35,6% y el 37,7% con nemolizumab, frente al 24,6% –26,0% con placebo. De forma similar, la respuesta EASI-75 se alcanzó en un 43,5% – 42,1% con nemolizumab frente al 29,0% – 30,2% con placebo en los estudios ARCADIA 1 y 2, respectivamente. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. Se debe señalar que la eficacia de nemolizumab en monoterapia no ha sido investigada.

El perfil de seguridad a corto plazo (16 semanas) mostró una incidencia de AA similar a la del placebo, aunque se identificaron señales específicas. En particular, se observó una mayor incidencia de reacciones en el lugar de inyección, así como una posible señal de edema periférico y facial. Dada la naturaleza crónica de la DA, los datos definitivos sobre la seguridad a largo plazo son limitados, puesto que los estudios clínicos pivotales controlados evaluaron la respuesta y seguridad principalmente hasta la semana 48 y el medicamento se encuentra sujeto a seguimiento adicional para detectar nueva información.

La relevancia del beneficio clínico observado con nemolizumab aborda una necesidad médica parcialmente cubierta. Aunque existen terapias eficaces (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, abrocitinib, baricitinib y upadacitinib), persiste un subgrupo de pacientes con respuesta subóptima, intolerancia o reacciones adversas (ej. conjuntivitis con dupilumab, riesgos cardiovasculares/neoplasias con iJAK). La magnitud del beneficio observado en las variables de signos cutáneos (EASI/IGA) es numéricamente inferior a la reportada en comparaciones indirectas para los iJAK (como upadacitinib o abrocitinib dosis alta) o dupilumab. Sin embargo, su impacto específico y rápido sobre el prurito (el síntoma más limitante para el paciente) a través de la vía IL-31 ofrece un nuevo mecanismo de acción, en especial para pacientes con un fenotipo de enfermedad con predominio de prurito intenso. Se observó rapidez y magnitud de su efecto antipruriginoso, con reducciones significativas del picor (PP-NRS ≥4) desde la semana 1, superiores a las de los tratamientos tópicos, y sostenidas hasta la semana 16, con tasas de respuesta del 41,0–42,7% frente al placebo (17,8–18,1%)-

No se han localizado comparaciones directas o indirectas que permitan determinar la superioridad o inferioridad de nemolizumab frente a todas las otras opciones farmacológicas disponibles. Solo se dispone de un NMA que lo contextualiza frente a dupilumab.

La elección del fármaco no cuenta actualmente con biomarcadores predictivos de respuesta validados. Por tanto, la selección debe basarse en el perfil de seguridad y las comorbilidades de los pacientes:

- Perfil de los biológicos (IL-4/13 e IL-31): presentan generalmente un perfil de seguridad favorable a largo plazo sin requerir monitorización analítica rutinaria de órganos.
- En el caso de los inhibidores de IL-4/13 e IL13 (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab), la conjuntivitis es un AESI, aunque los datos actuales sugieren tasas numéricamente inferiores con lebrikizumab y tralokinumab en comparación con dupilumab.
- Para nemolizumab, el perfil de seguridad en ensayos clínicos mostró tasas de AA comparables a placebo, siendo los más comunes el empeoramiento de la DA y reacciones de hipersensibilidad (urticaria), sin requerir monitorización bioquímica o instrumental específica.
- Perfil de los iJAK: requieren una monitorización más estrecha (hemograma, función hepática/renal, lípidos, CPK) y deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, tromboembólico o neoplásico, siguiendo las recomendaciones de la EMA.

Respecto a la población pediátrica, es fundamental destacar las diferencias en las indicaciones aprobadas según la edad:

- Dupilumab: aprobado a partir de los 6 meses de edad.
- Baricitinib: aprobado a partir de los 2 años.
- Lebrikizumab, tralokinumab, upadacitinib, abrocitinib y nemolizumab: aprobados a partir de los 12 años.

En conclusión, nemolizumab se posiciona como una opción terapéutica para pacientes, situándose en la línea de tratamiento junto a otros biológicos (dupilumab, lebrikizumab y tralokinumab) e iJAKs (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib) que son candidatos para tratamiento sistémico. La decisión sobre el tratamiento para los pacientes debe

individualizarse, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos, los datos procedentes de estudios comparativos entre las opciones terapéuticas disponibles, así como las recomendaciones de seguridad de la EMA en cuanto al uso de los iJAK.

Prurigo nodular

Nemolizumab ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con PN de moderado a grave que son candidatos para tratamiento sistémico.

En los estudios pivotales OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2, nemolizumab demostró superioridad estadística y relevancia clínica frente a placebo en todas las variables co-primarias y secundarias clave evaluadas en la semana 16, mostrando consistencia en la reducción del prurito, el aclaramiento de las lesiones cutáneas y la mejora de la calidad del sueño.

Nemolizumab mostró una reducción del prurito claramente superior al placebo, con mejoras ≥4 puntos en PP-NRS del 58,4% vs. 16,7% en OLYMPIA 1 y del 56,3% vs. 20,9% en OLYMPIA 2 ($p < 0,0001$ en ambos estudios). Asimismo, las tasas de éxito en IGA (0/1 con mejora ≥2 puntos) fueron mayores con nemolizumab: 26,3% vs. 7,3% en OLYMPIA 1 y 37,7% vs. 11,0% en OLYMPIA 2, confirmando beneficios tanto en prurito como en signos cutáneos.

Nemolizumab fue generalmente bien tolerado. Los AA más frecuentes difirieron ligeramente de los observados en DA, en parte por la dosis más alta utilizada (60 mg) y la mayor edad de la población con PN. Las reacciones eccematosas (DA, eccema numular) fueron frecuentes, y la cefalea fue más común con nemolizumab (6,8% vs. 3,2%). También se observó un desequilibrio en infecciones fúngicas superficiales. El empeoramiento del asma fue un punto importante, en pacientes tratados con 60 mg, la tasa alcanzó aproximadamente el 30%, pese al bajo número absoluto de asmáticos. La población geriátrica mostró tasas más altas de AA, interrupciones del tratamiento y reacciones eccematosas. Dada la naturaleza crónica del PN, los datos definitivos sobre la seguridad a largo plazo son limitados, puesto que los estudios clínicos pivotales evaluaron la respuesta y seguridad principalmente durante periodos de 16 y 24 semanas (con ciertos datos de extensión hasta la semana 52) y el medicamento se encuentra sujeto a seguimiento adicional para detectar nueva información.

No se han localizado comparaciones directas o indirectas que permitan determinar la superioridad o inferioridad de nemolizumab frente las otras opciones farmacológicas disponibles.

Nemolizumab se presenta como una opción terapéutica, junto con dupilumab, para el tratamiento de pacientes con prurigo nodular de moderado a grave que requieren terapia sistémica.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Asociación española de pediatría (AEPED), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap – FAPap), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación de Afectados por la Dermatitis Atópica (AADA) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes en la indicación de dermatitis atópica de moderada a grave.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES									
Nombre	**Nemolizumab (IL-31)**	**Corticoides sistémicos**	**Ciclosporina A**	**Baricitinib (iJAK1/iJAK2)**	**Upadacitinib (iJAK1)**	**Abrocitinib (iJAK1)**	**Dupilumab (IL-4/13)**	**Tralokinumab (IL-13)**	**Lebrikizumab (IL-13)**
Presentación	Solución inyectable en pluma precargada mg de nemolizumab por cada dosis de 0,49 ml tras la reconstitución.	Comprimidos de 5/10/30 mg	Cápsulas blandas de 25/50/100 mg	Comprimidos recubiertos de 2/4 mg	Comprimidos de liberación prolongada de 15/30/45 mg	Comprimidos de 50/100/200mg	Solución para inyección en jeringa precargada 300 mg	Solución para inyección subcutánea 150/300 mg	Solución para inyección subcutánea en jeringa u pluma precargada de 250 mg
Posología	Dermatitis atópica (DA) La dosis recomendada es: - Una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 30 mg administrados cada 4 semanas (C4S). - Después de 16 semanas de tratamiento, para los pacientes que alcancen una respuesta clínica, la dosis de mantenimiento recomendada es de 30 mg cada 8 semanas (C8S).	Dosis depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente (máx. 0,5 mg/kg)	2,5-5 mg/kg/día (reducción de dosis gradual tras control de enfermedad)	4 mg una vez al día (reducción dosis a 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado control de la enfermedad, ≥65 años de edad, pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min, y pacientes que tomen inhibidores	La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. Una dosis de 15 mg se recomienda para los pacientes que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos adversos	La dosis de inicio recomendada es de 100 mg o 200 mg una vez al día en función de las características individuales del paciente: Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares	600 mg al inicio y después 300 mg cada 2 semanas	600 mg al inicio y después 300 mg cada 2 semanas (puede reducirse la dosis hasta cada 4 semanas en pacientes con control de la enfermedad)	500 mg en las semanas 0 y 2, seguido de 250 mg cada dos semanas hasta la semana 16. Una vez alcanzado la respuesta clínica, la dosis de mantenimiento es de 250 mg cada cuatro semanas

				OAT3 con fuerte potencial inhibidor)	cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasia maligna (ver sección 4.4). Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día. En adolescentes (de 12 a 17 años de edad) que pesen al menos 30 kg, se recomienda una dosis de 15 mg. Si el paciente no responde adecuadamente a la dosis de 15 mg una vez al día, se puede	adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas (ver sección 4.4). Si el paciente no responde adecuadamente a 100 mg una vez al día, se puede aumentar la dosis a 200 mg una vez al día. Una dosis de 200 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes que no tienen un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas con alta carga de la enfermedad o para pacientes con una respuesta inadecuada a 100 mg una vez al día. Tras el control de la enfermedad, la dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día.			

					incrementar a 30 mg una vez al día. Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día	Si no se mantiene el control de la enfermedad después de la reducción de la dosis, se puede considerar un nuevo tratamiento con 200 mg una vez al día. En los adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con un peso corporal de 25 kg a <59 kg, se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día. Si el paciente no responde adecuadamente a la dosis de 100 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a 200 mg una vez al día. En los adolescentes con un peso corporal de al menos 59 kg, puede ser adecuada una dosis inicial de 100 mg o 200 mg una vez al día.			

						Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja.			
Indicación aprobada en FT o no	Indicado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años de edad que son candidatos para tratamiento sistémico.	Aprobada para dermatosis inflamatoria: severa, dermatitis de áreas extensas	DA grave en pacientes candidatos a terapia sistémica (en quienes la terapia convencional es inadecuada o ineficaz (> 16 años))	DA moderada-grave en pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años candidatos a tratamiento sistémico *Otras de interés:* artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, alopecia areata grave en pacientes adultos	DA de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico. *Otras de interés:* AR, APs, EspA, CU, EC, EspA-nr, ACG	DA moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes de ≥12 años candidatos a tratamiento sistémico	DA de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico. *Otras de interés:* DA grave en niños de 6 meses a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, prurigo nodular y esofagitis eosinofílica	DA moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes de ≥12 años candidatos a tratamiento sistémico	DA de moderada a grave en adultos y adolescentes de ≥12 años que pesen ≥ 40 kg que sean candidatos a terapia sistémica
Acontecimientos adversos	Infecciones superficiales por hongos, Hipersensibilidad de tipo I (incl. urticaria y angioedema), cefalea, empeoramiento del asma, dermatitis atópica, eccema, eccema numular, reacciones en el lugar de inyección.	Úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones	Infecciones, neoplasias, hipertensión, nefrotoxicidad	Infecciones, herpes simple y herpes zóster, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, CK y lípidos, neutropenia, trombocitosis	Infecciones del tracto respiratorio superior, acné, herpes simple, elevación de CK y cefalea	Náuseas, cefalea, acné, herpes simple, herpes zóster, aumento CK, mareos, dolor abdominal superior, vómitos.	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad ocular, herpes oral, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior	Infección de las vías respiratorias superiores (principalmente notificada como resfriado común) y conjuntivitis	Conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, ojo seco, reacción en el lugar de inyección

Utilización de recursos	- Vía subcutánea. - Con o sin corticoides tópicos	- Administración oral	- Administración oral	- Administración oral - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración oral - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	- Administración oral - Con o sin corticoides tópicos - Necesario seguimiento de pruebas analíticas	-Administración subcutánea - Con o sin corticoides tópicos.	-Administración subcutánea - Con o sin corticoides tópicos.	-Administración subcutánea - Con o sin corticoides tópicos
Conveniencia	Nemolizumab se puede administrar con o sin corticoesteroides tópicos (CET). Pueden utilizarse inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC), pero deben reservarse para zonas problemáticas únicamente, como el rostro, el cuello, las zonas intertriginosas y las áreas genitales. El uso de tratamientos tópicos se debe reducir de manera gradual y, a continuación, interrumpir, cuando la enfermedad haya mejorado lo suficiente. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio pueden mejorar posteriormente con la	-Uso solo a corto plazo en el manejo de las exacerbaciones graves, como tratamiento puente a otras opciones terapéuticas sistémicas -Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento	-Requiere monitorización estrecha de su uso - Uso sólo a corto plazo por potencial nefrotoxicidad irreversible	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) - Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos biológicos anti IL4/13 ó anti IL13 - Flexibilidad en la posología que puede	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) -Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos	-Comprimido de administración diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento - Necesario seguimiento de pruebas analíticas - No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma) -Ausencia de toxicidad oftalmológica asociada a fármacos	-Necesidad de adiestramiento del paciente para autoadministración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes - Se requiere de la coadministración de corticoides tópicos para respuesta óptima - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales	-Necesidad de adiestramiento del paciente para auto-administración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes -Administración recomendada con corticoides tópicos para mayor eficacia - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales - Flexibilidad en la posología que	-Necesidad de adiestramiento del paciente para auto-administración -Vía de administración puede limitar su uso o rechazo por parte de algunos pacientes - Puede asociarse a inmunosupresores sistémicos convencionales – Pauta C4S que puede favorecer la adherencia

	continuación del tratamiento más allá de las 16 semanas.			favorecer la adherencia	biológicos anti IL4/13 ó anti IL13	biológicos anti IL4/13 ó anti IL13		puede favorecer la adherencia	
Otras características diferenciales		Uso limitado a adultos	Solo dispone de 5 estudios frente a placebo a corto plazo (8 días-10 semanas)	-Primer inhibidor JAK autorizado para DA -No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares - Dispone de un estudio con datos publicados que demuestran la eficacia en población pediátrica y adolescente (2-18 años).	Dispone de dos estudios de superioridad frente a dupilumab sin corticoides tópicos	Dispone de un estudio de comparación frente a dupilumab	Primer biológico autorizado y comercializado en DA grave	-No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares -No hay resultados de ensayos publicados que demuestren la eficacia de tralokinumab en población <12 años.	-No dispone de estudios comparativos directos frente a dupilumab u otras alternativas similares

Tabla A2. Características diferenciales entre los comparadores relevantes en la indicación de prurigo nodular de moderado a grave.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES		
Nombre	**Nemolizumab (IL-31)**	**Dupilumab** **(IL-4/13)**
Presentación	Solución inyectable en pluma precargada mg de nemolizumab por cada dosis de 0,49 ml tras la reconstitución.	Solución para inyección en jeringa precargada 300mg
Posología	La dosis recomendada para los pacientes con un peso corporal <90 kg es una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 30 mg administrados cada 4 semanas (C4S). La dosis recomendada para los pacientes con un peso corporal ≥90 kg es una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 60 mg administrados cada 4 semanas (C4S). Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta en el prurito al cabo de 16 semanas de tratamiento para el prurigo nodular.	La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas.
Indicación aprobada en FT o no	Indicado para el tratamiento de adultos con prurigo nodular de moderado a grave que son candidatos para tratamiento sistémico.	Indicado para el tratamiento en adultos con prurigo nodular (PN) de moderado a grave que son candidatos para terapia sistémica.

Acontecimientos adversos	Infecciones superficiales por hongos, Hipersensibilidad de tipo I (incl. urticaria y angioedema), cefalea, empeoramiento del asma, dermatitis atópica, eccema, eccema numular, reacciones en el lugar de inyección.	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad ocular, herpes oral, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior
Utilización de recursos	- Vía subcutánea.	- Vía subcutánea.
Conveniencia	Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta en el prurito al cabo de 16 semanas de tratamiento para el prurigo nodular.	Dupilumab se puede usar con o sin corticosteroides tópicos. Los datos de ensayos clínicos de PN están disponibles para pacientes tratados hasta 24 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para el PN.
Otras características diferenciales	Uso limitado a adultos	Uso limitado a adultos

Tabla A3. Resultados de la eficacia de nemolizumab (30 mg C4S) con CET/ITC concomitantes en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 en la semana 16.

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + CET/ITC	Placebo + CET/ITC	Nemolizumab + CET/ITC	Placebo + CET/ITC
Número de pacientes aleatorizados y tratados (PP-NRS ≥4 al inicio)	620	321	522	265
% de pacientes con IGA de 0 o 1[a]	35,6[#]	24,6	37,7[#]	26,0
% de pacientes con EASI-75[a]	43,5*	29,0	42,1[#]	30,2

[a] Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron pacientes sin respuesta.

* Valor de p <0,0001; [#] valor de p <0,001.

El valor de p ajustado por estratos se basa en la prueba de CMH estratificada por la puntuación en la PP-NRS y la IGA al inicio.

Figura A1. Proporción de pacientes con IGA satisfactoria y EASI-75 desde el inicio hasta la semana 16 en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2

Figura 1a. IGA satisfactoria

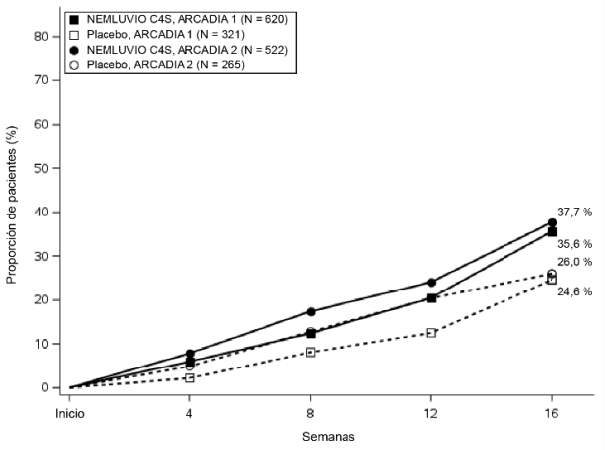


Figura 1b. EASI-75

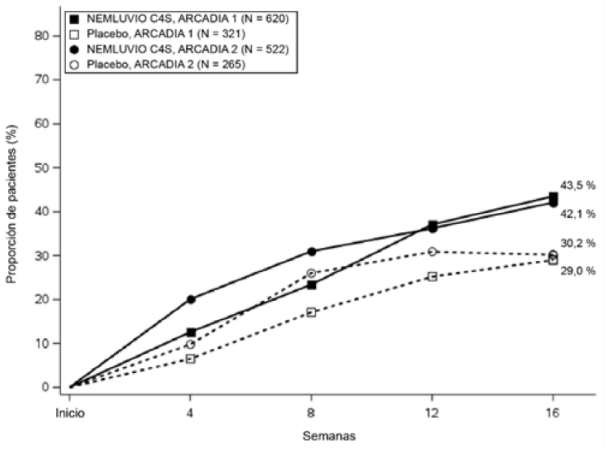


Tabla A4. Resultados de la eficacia con respecto al prurito con nemolizumab más CET/ITC concomitantes en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 hasta la semana.

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + CET/ITC	Placebo + CET/ITC	Nemolizumab + CET/ITC	Placebo + CET/ITC
Número de pacientes aleatorizados y tratados (PP-NRS ≥4 al inicio)[a]	620	321	522	265
% de pacientes con mejora ≥4 en la PP-NRS[a]				
En la semana 1	4,7§	1,2	6,7*	0,4
En la semana 2	17,7*	3,1	16,9*	1,9
En la semana 4	27,4*	6,5	26,1*	5,3
En la semana 16	42,7*	17,8	41,0*	18,1
% de pacientes con PP-NRS <2[a]				
En la semana 4	16,0*	3,7	15,9*	2,6
En la semana 16	30,6*	11,2	28,4*	11,3
Cambio medio con respecto al inicio (%)				
En la semana 16	−56,1*	−30,6	−55,6*	−30,3

[a] Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron pacientes sin respuesta.

* Valor de p <0,0001; § valor de p <0,05.

El valor de p ajustado por estratos se basa en la prueba de CMH estratificada por la puntuación en la PP-NRS y la IGA al inicio.

Figura A2. Proporción de pacientes con mejora ≥4 en la PP-NRS desde el inicio hasta la semana 16 en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2

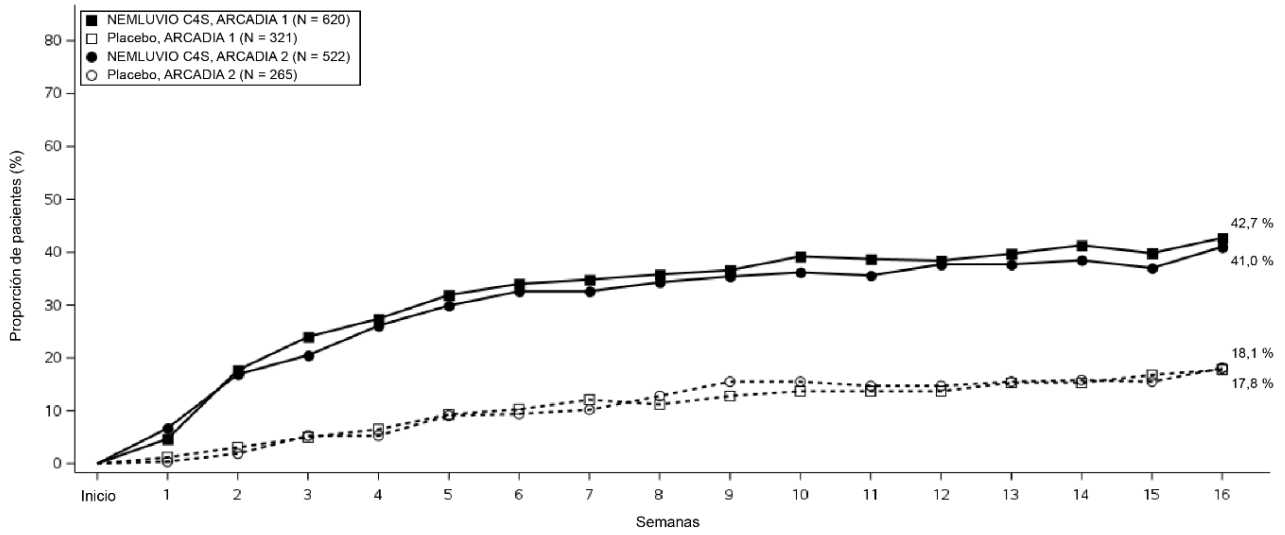


Tabla A5. Eficacia con respecto a la alteración del sueño de nemolizumab más CET/ITC concomitantes en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 en la semana 16

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	Nemolizumab + CET/ITC	**Placebo + CET/ITC**	**Nemolizumab + CET/ITC**	**Placebo + CET/ITC**
Número de pacientes aleatorizados y tratados (PP-NRS ≥4 al inicio)[a]	620	321	522	265
% de pacientes con mejora ≥4 en la SD-NRS[a]	37,9*	19,9	33,5*	16,2
Cambio medio con respecto al inicio (%)	−64,6	−38,1	−59,7	−35,4

[a] Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron pacientes sin respuesta.

* Valor de p <0,0001. El valor de p ajustado por estratos se basa en la prueba de CMH estratificada por la puntuación en la PP-NRS y la IGA al inicio.

Tabla A6. Resultados de la eficacia de nemolizumab (30 mg C4S) con CET/ITC concomitantes en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 en la semana 16 en pacientes pediátricos de 12 a 17 años

	ARCADIA 1 Y ARCADIA 2	
	Nemolizumab + CET/ITC	**Placebo + CET/ITC**
Número de pacientes aleatorizados y tratados (PP-NRS ≥4 al inicio)	179	90
% de pacientes con IGA de 0 o 1[a]	48,9*	34,4
% de pacientes con EASI-75[a]	53,4[§]	43,3
% de pacientes con mejora ≥4 en la PP-NRS[a]	40,9[#]	17,8
% de pacientes con PP-NRS <2[a]	30,1[≠]	6,7
% de pacientes con mejora ≥4 en la SD-NRS[a]	31,8[∞]	20,0

[a] Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron pacientes sin respuesta.

[≠] Valor de p <0,0001; [#] valor de p <0,001; * valor de p <0,05; [∞] valor de p = 0,0591; [§] valor de p = 0,1824.

El valor de p ajustado por estratos se basa en la prueba de CMH estratificada por la puntuación en la PP-NRS y la IGA al inicio.

Tabla A7. Resultados agrupados de la eficacia de nemolizumab más CET/ITC concomitantes del periodo de mantenimiento de los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2 en la semana 48

	Nemolizumab + CET/ITC C4S N = 169	Nemolizumab + CET/ITC C8S N = 169	Placebo + CET/ITC C4S (retirada de nemolizumab) N = 169
% de pacientes con IGA de 0 o 1[a]			
Semana 16 (inicio del mantenimiento)	84,0	84,0	77,5
Semana 48 Diferencia entre proporciones ajustadas por estratos (%) IC del 95 % ajustado por estratos	61,5 11,8 (1,3, 22,3)	60,4 10,7 (0,3, 21,0)	49,7
% de pacientes con EASI-75[a] (IC del 95 %)			
Semana 16 (mantenimiento/inicio)	96,4	96,4	92,9
Semana 48 Diferencia entre proporciones ajustadas por estratos (%) IC del 95 % ajustado por estratos	76,3 12,4 (2,7, 22,0)	75,7 11,8 (2,1, 21,5)	63,9

[a] Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron pacientes sin respuesta.

Tabla A8. Resultados de la eficacia de nemolizumab en monoterapia (C4S) en los estudios OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2

	OLYMPIA 1		OLYMPIA 2	
	Nemolizumab	Placebo	Nemolizumab	Placebo
Número de pacientes aleatorizados	190	96	183	91
% de pacientes con mejora ≥4 con respecto al inicio en la PP-NRS[a]				
Semana 4	41,1*	6,3	41,0*	7,7
Semana 16	58,4*	16,7	56,3*	20,9
% de pacientes con IGA 0 o 1 en la semana 16[a]	26,3[#]	7,3	37,7*	11
% de pacientes con PP-NRS <2[a]				
Semana 4	21,6*	1,0	19,7*	2,2
Semana 16	34,2*	4,2	35,0*	7,7
% de pacientes con mejora ≥4 con respecto al inicio en la SD-NRS[a]				
Semana 4	31,1*	5,2	37,2*	9,9
Semana 16	50,0*	11,5	51,9*	20,9

[a] Si un paciente recibió algún tratamiento de rescate, se aplica la estrategia de variables compuestas, los datos subyacentes en el momento/después de la recepción del tratamiento de rescate se establecen como el peor valor posible y la respuesta se calcula a partir del valor de los datos subyacentes. Los pacientes con resultados faltantes se consideran pacientes sin respuesta.

* Valor de p <0,0001; [#] Valor de p = 0,0025. Estrato ajustado utilizando las variables de estratificación de la aleatorización (centro de análisis y peso corporal al inicio [<90 kg, ≥90 kg]).

Figura A3. Proporción de pacientes con mejora ≥4 en la PP-NRS desde el inicio hasta la semana 16 en los estudios OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2

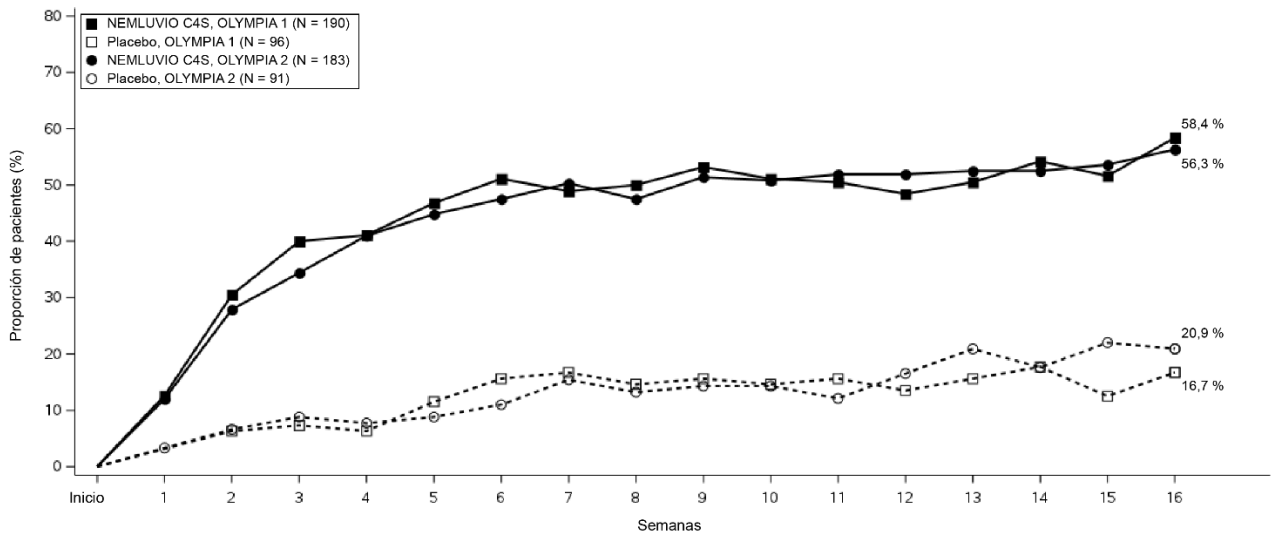
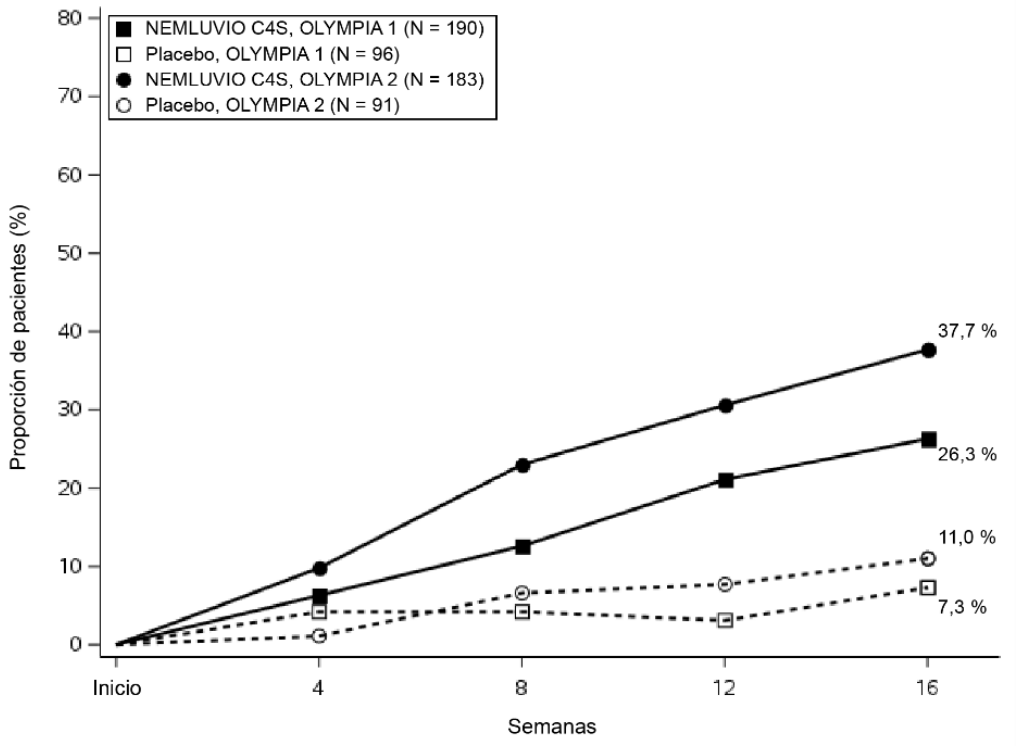


Figura A4. Proporción de pacientes con respuesta en la IGA desde el inicio hasta la semana 16 en los estudios OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2



Referencias

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5):657-682. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul;33(7):1436.
2. Pelegrin López B, Iglesias Gómez C, Vicente Villa MA. Dermatitis atópica [Internet]. 2019 Disponible en: https://sepeap.org/wp-content/uploads/2023/10/guia-dermatitis-atopica.pdf [Acceso noviembre 2025]
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4S):S58-S64
4. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Dec;34(12):2717-2744.
5. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Apr;126(4):417-428.e2.
6. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):78-88.
7. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. Ther Clin Risk Manag. 2019 Dec 2;15:1393-1401.
8. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? J Allergy Clin Immunol. 2023 May;151(5):1155-1162.
9. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2005 Sep;141(9):1123-7.
10. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):130-136.
11. Simpson EL. Comorbidity in Atopic Dermatitis. Curr Dermatol Rep. 2012 Mar 1;1(1):29-38.
12. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suizidgedanken, Angst und Depression bei erwachsenen Neurodermitikern [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. Hautarzt. 2009 Aug;60(8):641-6.
13. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):428-33.
14. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, Gern JE. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2011 Sep;128(3):668-71.
15. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.
16. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, Brough HA, Calzavara Pinton P, Christen-Zäch S, Deleuran M, Dittmann M, Dressler C, Fink-Wagner AH, Fosse N, Gáspár K, Gerbens L, Gieler U, Girolomoni G, Gregoriou S, Mortz CG, Nast A, Nygaard U, Redding M, Rehbinder EM, Ring J, Rossi M, Serra-Baldrich E, Simon D, Szalai ZZ, Szepietowski JC, Torrelo A, Werfel T, Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-1431.
17. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-1431.
18. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39:1537–1566
19. Ficha Técnica de ciclosporina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60320/FT_60320.html [Acceso noviembre 2025]

20. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol. 2010 Mar;162(3):661-8.

21. Zachariae H. Long-term use of cyclosporine in dermatology. Arch Dermatol. 1996 Jun;132(6):692-4.

22. Prezzano JC, Beck LA. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. 2017 Jul;35(3):335-349. doi: 10.1016/j.det.2017.02.007. Epub 2017 May 6. Erratum in: Dermatol Clin. 2017 Oct;35(4):xiii.

23. Pereyra-Rodriguez JJ, Domínguez-Cruz J, Ruiz-Villaverde R, Silvestre JF, Galán M, Curto L, Figueras I, Serra-Baldrich E, Armario-Hita JC. Drug survival of systemic and biological treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicentre retrospective observational study. Br J Dermatol. 2021 Jan;184(1):175-176.

24. Ficha técnica dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

25. Informe de posicionamiento terapéutico dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf [Acceso noviembre 2025]

26. Ficha técnica tralokinumab (Adtralza®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

27. Informe de posicionamiento terapéutico tralokinumab (Adtralza®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_23-2022-Adtralza.pdf [Acceso noviembre 2025]

28. Ficha técnica lebrikizumab (Ebglyss®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

29. Informe de posicionamiento terapéutico lebrikizumab (Ebglyss ®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-310-Ebglyss-lebrikizumab.pdf [Acceso noviembre 2025]

30. Ficha técnica baricitinib (Olumiant®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

31. Informe de posicionamiento terapéutico baricitinib (Olumiant ®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_30-2022-Olumiant.pdf [Acceso noviembre 2025]

32. Ficha técnica upadacitinib (Rinvoq®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

33. Informe de posicionamiento terapéutico upadacitinib (Rinvoq ®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_31-2022-Rinvoq-DA.pdf [Acceso noviembre 2025]

34. Ficha técnica abrocitinib (Cibinqo®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

35. Informe de posicionamiento terapéutico abrocitinib (Cibinqo®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-108-2023-Cibinqo-abrocitinib.pdf [Acceso noviembre 2025]

36. Ficha técnica nemolizumab (Nemluvio®) en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nemluvio-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2025]

37. Informe EPAR (Nemluvio®) Procedure No. EMEA/H/C/006149/0000 en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nemluvio-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso noviembre 2025]

38. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European Academy of Dermatology and Venereology European prurigo project: Expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018;32:1059-65.

39. Serra-García L y Morgado-Carrasco D. FR-Prurigo nodular: asociación con neoplasias, pruebas complementarias y nuevos tratamientos. ACTAS Dermo-Sifiliográficas 2021;112: 663-664.

40. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2020;83:1567-75.

41. Azimi E, Reddy VB, Pereira PJS, Talbot S, Woolf CJ, Lerner EA, et al. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:447-53.e3.

42. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. J Am Acad Dermatol. 2019

43. Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Silvestre-Salvador JF. Prurigo crónico: actualización. Actas Dermo-Sifiliográficas 2022; 113 (6):563-574.

44. J. Espiñeira Sicrea,A. Docampo Simóna, J.F. Silvestre Salvador. Prurigo crónico nodular: Estudio retrospectivo de 74 casos. Actas Dermo-Sifiliográficas. Disponible en:https://www.actasdermo.org/es-prurigo-cronico-nodular-estudio-retrospectivo-articulo-S0001731022004677 [Acceso noviembre 2025]

45. Redondo-Sendino Á, Gil-Muñoz MC, Redondo-Sendino JI. Prurigo nodular, un reto terapéutico. Medicina de Familia. SEMERGEN. 2020; 46(8):e70-e71. 10.1016/j.semerg.2020.05.016

46. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and nonatopic diseases: Aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:550-7.

47. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. J Am Acad Dermatol. 2018;79:714-9

48. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. Itch. 2020;5:e42.

49. Saco M, Cohen G. Prurigo Nodularis: Picking the right treatment. The journal of family practice. 2015; 64(4):221-226.

50. Espiñeira Sicre J, Docampo Simón A, Silvestre Salvador JF. Prurigo crónico nodular: Estudio retrospectivo de 74 casos. ACTAS Dermo-Sifiliográficas 113 (2022) 866-873. 10.1016/j.ad.2022.05.018

51. Pereira MP, Basta S, Moore J, Ständer S. Prurigo nodularis: A physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018;32:2224-9.

52. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2019;80:756-64

53. Informe de posicionamiento terapéutico dupilumab (Dupixent®) en prurigo nodular. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-208-Dupixent-Dupilumab.pdf [Acceso noviembre 2025

54. Silverberg JI, Wollenberg A, Reich A, Thaçi D, Legat FJ, Papp KA, et al; ARCADIA 1 and ARCADIA 2 Study Investigators. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2024 Aug 3;404(10451):445-460.

55. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nemolizumab in Subjects With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03985943 [Acceso noviembre 2025]

56. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025 Sep;39(9):1537-1566.

57. Cather J, Young M, DiRuggiero DC, Tofte S, Williams L, Gonzalez T. A Review of Phase 3 Trials of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Adults, Adolescents, and Children Aged 6 and Up. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Sep;12(9):2013-2038. doi: 10.1007/s13555-022-00778-y. Epub 2022 Aug 26.

58. Informe EPAR (Adtralza ®) Procedure No. EMEA/H/C/005255/0000 en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso noviembre 2025]

59. Informe EPAR (Ebglyss ®) Procedure No. EMEA/H/C/005894/0000 en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebglyss-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso noviembre 2025]

60. Informe EPAR (Cibinqo ®) Procedure No. EMEA/H/C/005452/0000 en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso noviembre 2025]

61. Informe EPAR (Olumiant ®) Procedure No. EMEA/H/C/004085/II/0037 en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-004085-ii-0037-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso noviembre 2025]

62. Informe EPAR (Rinvoq ®) Procedure No. EMEA/H/C/004760/X/0006/G en dermatitis atópica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso noviembre 2025]

63. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):316-326.

64. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki [Acceso noviembre 2025]

65. Nota de seguridad AEMPS: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/ [Acceso noviembre 2025]

66. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Díaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. J Allergy Clin Immunol. 2023 Dec;152(6):1470-1492.

67. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. JAMA Dermatol. 2024 Sep 1;160(9):936-944. Erratum in: JAMA Dermatol. 2024 Sep 1;160(9):1012.

68. Drucker AM, Walwyn C, Chu C, Yiu ZZN, Rochwerg B, Di Giorgio S, et al. Living network meta-analysis to compare nemolizumab against other available targeted systemic treatments for atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2025 Aug 18;193(3):548-552.

69. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. Lancet. 2022 Jul 23;400(10348):273-282.

70. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023. Erratum in: JAMA Dermatol. 2022 Feb 1;158(2):219. Erratum in: JAMA Dermatol. 2022 Feb 1;158(2):219. Erratum in: JAMA Dermatol. 2024 Mar 1;160(3):370. Erratum in: JAMA Dermatol. 2024 Mar 1;160(3):370. Erratum in: JAMA Dermatol. 2024 Sep 1;160(9):1012.

71. Silverberg JI, Bunick CG, Hong HC, Mendes-Bastos P, Stein Gold L, Costanzo A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus dupilumab in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: week 16 results of an open-label randomized efficacy assessor-blinded head-to-head phase IIIb/IV study (Level Up). Br J Dermatol. 2024 Dec 23;192(1):36-45.

72. Rand K, Ramos-Goñi JM, Akmaz B, Solé-Feu L, Armario-Hita JC. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy Maintenance and Adverse Event Rates of Lebrikizumab versus Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Jan;14(1):169-182.

73. Informe de posicionamiento terapéutico dupilumab (Dupixent ®) en prurigo nodular. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-208-Dupixent-Dupilumab.pdf [Acceso noviembre 2025]