

Abrocitinib, baricitinib, tralokinumab i upadacitinib en el tractament de la dermatitis atòpica

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

25/07/2022

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Experts clínics externs: Manuel Carrascosa (Servei de Dermatologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), Ramon Pujol (Servei de Dermatologia, Parc de Salut Mar. Hospital del Mar).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher C. Amaro
- L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Abrocitinib, baricitinib, tralokinumab i upadacitinib en el tractament de la dermatitis atòpica: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: dermatitis atòpica, anticòs monoclonal, inhibidors de Janus cinasa (JAK).

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/infomes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Utilització en poblacions especials	9
3.2. Dades farmacocinètiques	10
4. Evidència disponible	11
5. Avaluació de l'eficàcia	13
5.1. Assaigs clínics	13
5.2. Variables utilitzades als assaigs	17
5.3. Característiques dels pacients inclosos	17
5.4. Resultats	20
6. Avaluació de la seguretat	28
6.1. Abrocitinib	28
6.2. Baricitinib	30
6.3. Upadacitinib	33
6.4. Tralokinumab	36
6.5. Contraindicacions, precaucions i interaccions	38
6.6. Pla de gestió de riscos	39
7. Validesa interna i aplicabilitat	40
8. Àrea econòmica	49
8.1. Cost del tractament	49
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	50
8.3. Estimació de l'impacte econòmic	51

1. Punts clau

- Abrocitinib, baricitinib i upadacitinib són inhibidors de la *Janus Kinasa* (JAK) i tralokinumab és un anticòs monoclonal dirigit a impedir la unió de la IL-13 amb el seu receptor. Els quatre fàrmacs estan indicats en el tractament de la dermatitis atòpica (DA) de moderada a greu en adults. Upadacitinib també està indicat en pacients adolescents.
- Baricitinib, upadacitinib i tralokinumab disposen de resolució positiva de preu i finançament amb restricció de la indicació a pacients amb DA greu, els quals han fracassat, tenen contraindicat o no toleren el tractament amb ciclosporina. Abrocitinib encara no disposa de decisió de preu i finançament.
- Tots els fàrmacs presenten un desenvolupament clínic similar amb tres assajos pivot (2 en monoteràpia i un de tractament combinat amb corticoides tòpics (CT)), tots de fase III, multicèntrics, aleatoritzats, doble cegament i controlats amb placebo (excepte l'estudi JADE COMPARE per abrocitinib en combinació amb CT en que un dels braços comparadors era dupilumab). Els dissenys dels estudis es considera adequat.
- Abrocitinib, baricitinib, upadactinib i tralokinumab han demostrat superioritat respecte de placebo per les variables principals (EASI75 i vIGA – DA 0 o 1) de forma dosi dependent a curt termini, tant als estudis en monoteràpia com en els estudis en combinació amb CT, excepte la dosi de baricitinib 2mg a l'estudi BREEZE – AD 7 (combinat amb CT).
- Els resultats de les variables secundàries ajustades, especialment les relacionades amb el control del prurit, l'inici de l'efecte i la qualitat de vida, donen suport als resultats principals.
- En relació a la seguretat, s'observen dos perfils diferents segons el mecanisme d'acció dels fàrmacs. En el cas dels inhibidors de JAK destaquen el risc d'infeccions greu i les alteracions analítiques, principalment, mentre que per tralokinumab destaca el risc d'infecció, les reaccions al lloc d'injecció i els trastorns oculars.
- No es disposa de comparacions directes entres els fàrmacs avaluats. Les comparacions indirectes presenten múltiples limitacions que en condicionen la interpretació. No obstant, se suggereix que els inhibidors de JAK podrien tenir un inici d'efecte més ràpid. Les dades disponibles d'abrocitinib, upadacitinib i tralokinumab amb un major seguiment mostren un efecte sostingut en el temps de forma consistent a les dades inicials. Les dades de baricitinib a llarg termini mostren millors resultats per la dosi de 2mg.
- L'evidència disponible en relació a l'optimització dels tractaments avaluats es considera que té una rellevància limitada. Per altra banda, manquen dades o aquestes són limitades sobre la durada de la resposta, el tractament dels brots i la seqüencialitat.
- No es disposa de comparacions directes amb ciclosporina. Dupilumab s'ha comparat amb abrocitinib (JADE COMPARE – objectius secundaris i JADE DARE) i amb upadacitinib 30mg (HEADS UP).
- Abrocitinib, baricitinib, upadacitinib i tralokinumab són quatre nous fàrmacs que s'incorporen a l'arsenal terapèutic del tractament de la DA moderada – greu, ampliant les alternatives disponibles per al maneig de la patologia.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La dermatitis atòpica (DA) és una malaltia de la pell no contagiosa, inflamatòria i crònica que es presenta en forma de brots. Es caracteritza per l'aparició de lesions eczematoses, altament pruriginoses, eritematoses, excoriatives i amb episodis d'exsudació i freqüent sobre-infecció per *Staphylococcus aureus*, que amb el temps poden liquenificar. Des del punt de vista clínic i histològic, la DA es defineix com una inflamació eosinofílica / esponjiforme de la pell amb característiques específiques segons l'edat. (1–3)

La patogènesi implica una complexa interacció entre: la predisposició genètica (destaca la mutació en el gen de la filagrina), l'entorn (canvis de temperatura, humitat, contaminació de l'aire...), la disfunció de la barrera cutània (suposa la pèrdua d'aigua transepidermíca i el desplaçament de la flora habitual de la pell per microorganismes patògens com *Staphylococcus aureus* o *Malassezia* spp, incrementant la susceptibilitat a les infeccions cutànies) i la desregulació immunitària. La desregulació immunitària és deguda principalment a l'activació dels limfòcits T *helper* tipus 2 (Th2) que alliberen citocines, sobretot interleucines de tipus IL4, IL13. Aquestes dues interleucines (IL) estan implicades en la síntesi de la IL31 (clau en la inducció del prurit) i la IL5 que promou el reclutament d'Th2 i eosinòfils. El prurit comporta el rascat, que facilita la disfunció de la barrera cutània i la colonització per patògens, la qual cosa, alhora, perpetua la resposta Th2 i la sobre-expressió de IL4, IL13, IL31 i IL22. Les IL promouen la inflamació, el prurit, la producció de la IgE específica en estimular els limfòcits B i les cèl·lules plasmàtiques. Per altra banda, la família de les *Janus Kinasa* (JAK) és activada per les diferents IL alliberades contribuint a la patogènesi. Inclou 4 membres (JAK 1, JAK2, JAK3 i la tirosina quinasa 2 [TYK2]). JAK1, que participa principalment en les senyals de les citocines inflamatòries, JAK2 en la maduració dels hematies i JAK3 en el control immunitari i la funció dels limfòcits. (4–8)

La DA afecta a totes les dimensions dels pacients que la sofreixen. L'impacte de la malaltia en el pacient és degut principalment al prurit però també als efectes indirectes de la simptomatologia cutània sobre el son (dificultat per conciliar el son, més despertars nocturns, més temps despert i son fragmentat), la salut mental, la concentració, l'activitat física i el sedentarisme, l'afectació de les activitats de la vida diària i de la vida laboral i escolar. L'afectació social és important i similar a la psoriasis, la bronquitis obstructiva crònica, la malaltia cardiovascular (CV) o la diabetis. Més de la meitat dels pacients amb DA moderada-greu ha manifestat presentar ansietat i depressió. Aquestes formes també s'han associat a una pitjor qualitat de vida, baixa autoestima i suïcidi. La DA s'ha associat a la malaltia inflamatòria intestinal i l'artritis reumatoide (AR), i també, tot i que de forma controvertida en alguns casos, s'ha relacionat amb un major risc d'infecció, risc CV, alteracions neuropsiquiàtriques i càncer. (2,9,10)

No hi ha cap biomarcador per a la DA. L'indicador més característic és l'increment de la IgE, però no és present en tots els pacients (DA intrínseca o no associada a IgE, i DA extrínseca o associada a la IgE). El diagnòstic és, per tant, clínic seguint criteris diagnòstics. Els més estesa utilitzats són els de *Hanifin and Rajka's*.(11)

La gravetat de la malaltia es determina avaluant els signes i símptomes associats a la DA. Les escales més emprades són: l'"*Scoring of Atopic Dermatitis*" (SCORAD) la qual avalua signes i símptomes, l'"*Eczema Area and Severity Score*" (EASI) que només avalua els signes objectius, i la "*Patient-Oriented Eczema Measures for Eczema*" (POEM) que només avalua símptomes. Sovint, també s'utilitza la "*validated Investigator Global Assessment*" per DA (vIGA-DA), que avalua signes (annex 2). (11)

La DA és la malaltia cutània més comuna i és freqüent en famílies amb antecedents de malalties atòpiques. La prevalença varia entre races i ètnies i, per tant, entre regions. És més habitual en nens (6 – 14%), i en la majoria de casos es resol en l'adolescència. En els adults, la prevalença és del 3,2 – 10%. Aproximadament en 1 de cada 4 adults la DA apareix en l'edat adulta. La presentació de la

malaltia varia amb l'edat. Als infants, les lesions solen tenir una disseminació àmplia en el cos i a mida que l'edat augmenta les lesions són més localitzades als braços, cames, plecs poplitis, mans, turmells, peus, coll i regió periocular. Les formes de moderades a greus representen el 15 - 30% dels casos de DA (10 - 20% en nens i 1 - 5% en adults). En els adults, les formes de DA solen ser greus. (2-4,12) S'estima que la DA a Espanya representa un 2,86%, i d'aquests un 3,69% són formes greus. La prevalença en adults és de 1,95%, en adolescents és del 6,43% i en nens del 11,54%. Les formes greus representen un 3,84%, 3,56% i 3,42%, respectivament. A Catalunya, s'ha descrit una prevalença de DA del 2,87% en pacients adults, dels quals un 6,14% dels casos eren greus. Tant a l'estudi espanyol com al català la gravetat de la malaltia es va establir a partir del tractament de la DA en comptes d'utilitzar les escales clíniques. (4,13,14)

2.2. Tractament de la malaltia

El maneig de la DA moderada-greu suposa un repte pel caràcter crònic i la presentació en forma de brots de la malaltia. Requereix de tractament crònic eficaç i dirigit a l'estabilització de la malaltia i la prevenció dels brots, amb una seguretat acceptable a llarg termini; mentre que el tractament agut ha de ser eficaç en el control dels símptomes aguts, sense comprometre el tractament crònic.(2)

Els objectius del tractament són reduir els signes i símptomes (prurit i dermatitis), prevenir les exacerbacions, sobre-infeccions i minimitzar els riscos a llarg termini. (15) La curació es defineix com la remissió a llarg termini amb l'absència de lesions i sense tractament. Tanmateix, el temps sense intervenció que correspon a aquesta situació encara no està definit. (2)

Com a mesures generals, s'aconsella l'ús de emol·lients tòpics o olis de dutxa i evitar els factors precipitants de les exacerbacions. El tractament estàndard consisteix en l'ús d'immunosupressors tòpics. Es recomana usar els corticoides tòpics (CT) en primera línia tant per tractament agut com crònic. Els inhibidors de la calcineurina també poden usar-se com a immunosupressors tòpics (ICT, pimecròlimus i tacròlimus), però es reserven per les lesions en zones sensibles de la pell (cara i plecs cutanis) o quan no és possible o adequat el tractament amb CT. Les formes moderades- greus poden necessitar tractaments addicionals als anteriors com la fototeràpia, els CT d'alta potència, o el tractament sistèmic. La decisió d'iniciar tractament sistèmic ha de tenir en compte la gravetat de la malaltia, l'impacte en la qualitat de vida i l'estat general de salut del pacient de forma individualitzada. A més, s'ha de confirmar que el pacient ha rebut una bona educació en relació a la identificació dels agents precipitants i té una adequada adherència a les mesures no farmacològiques i farmacològiques, haver realitzat un tractament tòpic intens i adequat, haver fracassat al tractament amb fototeràpia o ser intolerant a aquesta, i descartar altres diagnòstics alternatius. (1,2,5,15)

El tractament sistèmic consisteix en immunosupressors convencionals o fàrmacs biològics. Dels primers, els més emprats són els corticoides sistèmics (CS), ciclosporina, azatioprina, metotrexat i micofenolato de mofetil. Només la ciclosporina té indicació autoritzada. Dels fàrmacs biològics, actualment només hi ha autoritzat dupilumab. (1,2,15) Dupilumab és un anticòs recombinant que inhibeix la senyalització de la IL4 i la IL13. Està indicat pel tractament de la DA moderada-greu en adults i adolescents candidats a tractament sistèmic, i en nens amb DA greu en la mateixa situació. S'ha publicat un protocol farmacoclínic nacional que estableix les condicions d'ús del tractament amb dupilumab, destacant el requeriment d'haver fracassat prèviament al tractament amb ciclosporina o no haver pogut rebre'l per intolerància o contraindicació.(1,16)

Actualment s'han autoritzat quatre nous tractaments per la DA moderada-greu: tralokinumab, un anticòs monoclonal humà dirigit específicament contra la IL-13, i baricitinib, upadacitinib i abrocitinib que són inhibidors de les JAK. Tralokinumab, baricitinib i abrocitinib estan indicats en adults, mentre que upadacitinib també ho està en adolescents.(6,17,18)

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels fàrmacs.

Principi actiu	Abrocitinib(19)	Baricitinib(17)	Upadacitinib(18)	Tralokinumab(6)
Nom comercial	Cibinqo®	Olumiant®	Rinvoq®	Adtralza®
Laboratori	Pfizer Europe MA EEIG	Eli Lilly Nederland B.V.	Abbvie Deutschland GMBH&CO.KG	Leo Pharma A/S
Presentacions	Comprimits recoberts amb pel·lícula, 50, 100 i 200 mg. Envasos de 28 comprimits.	Comprimits recoberts, 2 i 4 mg. Envasos de 28 comprimits	Comprimits d'alliberació perllongada, 15 mg i 30 mg, envàs de 28 comprimits.	150 mg, solució injectable en xeringa precarregada. Envàs de 4 xeringues de 1ml.
EDO	Carboximetilmidó sòdic tipus A	Manitol Croscarmelosa sòdica	Manitol	Acetat de sodi trihidratat Clorur de sodi
Codi ATC	D11AH08	L04AA37	L04AA44	D11AH07
Indicació avaluada	Tractament de la DA de moderada a greu en adults que són candidats a tractament sistèmic	Tractament de la DA de moderada a greu en adults que són candidats a tractament sistèmic	Tractament de la DA de moderada a greu en adults i <u>adolescents a partir de 12 anys</u> d'edat que són candidats a tractament sistèmic	Tractament de la DA de moderada a greu en adults que són candidats a tractament sistèmic
Data d'autorització	EMA: 09 de desembre de 2021 FDA: 14 de gener de 2022	EMA: 19 d'octubre de 2020 FDA: Pendent	EMA: 20 d'agost de 2021 FDA: 14 de gener de 2022	EMA: 17 de juny de 2021 FDA: 27 de desembre de 2021
Procediment d'autorització	Centralitzat			
Condicions de dispensació	Diagnòstic hospitalari, amb recepta.			
Situació de finançament	<p>Baricitinib, upadacitinib i tralokinumab 1 d'abril de 2022; abrocitinib 1 de febrer 2023</p> <p>El finançament es restringeix en aquells pacients amb DA greu que són candidats a tractament sistèmic, amb EASI ≥ 21, IGA ≥ 3, afectació mínima de l'àrea de superfície corporal ≥ 10% i refractaris a medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria o en els que l'ús de ciclosporina estigui contraindicat.</p> <p>En el cas d'upadactinib, el finançament es restringeix al tractament de la DA greu en pacients de 12 a 18 anys que són candidats a tractament sistèmic, amb EASI ≥ 21, refractaris a medicació tòpica que a més presenten experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria, o en els que l'ús de ciclosporina està contraindicat.</p>			
Mecanisme d'acció	Selectivitat per JAK1. Inhibeix preferent la fosforil·lació d'STAT produïda per les citocines mitjançant la senyalització de parelles JAK1. Evita la senyalització de parelles JAK2/JAK2 i JAK2/TYK2.	Inhibidor selectiu i reversible de JAK1 i 2.	Inhibidor selectiu i reversible de les JAK, preferentment de JAK1 o JAK1/3, amb selectivitat funcional sobre JAK2.	Anticòs monoclonal tipus IgG4 humà, que s'uneix a la IL13 i inhibeix la unió amb el seu receptor.
DA = dermatitis atòpica. EDO = excipients de declaració obligatòria.				

Taula 2. Posologia i altres consideracions relacionades.

Principi actiu	Abrocitinib(19)	Baricitinib(17)	Upadacitinib(18)	Tralokinumab(6)
Posologia i forma d'administració	S'administra per via oral, amb o sense aliments. La dosi recomanada és de <u>200 mg, un cop al dia</u> , que és també la dosi màxima. La dosi es pot ajustar segons la tolerància i l'eficàcia. Considerar la dosi efectiva més baixa durant el manteniment.	S'administra per via oral, amb o sense aliments. La dosi recomanada és de <u>4 mg un cop al dia</u> . Considerar la dosi de 2mg quan s'ha aconseguit un control sostingut de l'activitat de la malaltia amb la dosi de 4 mg i es pugui disminuir progressivament la dosi.	S'administra per via oral, amb o sense aliments. > <u>ADULTS: 15 o 30 mg un cop al dia</u> . S'ha d'administrar la dosi efectiva més baixa per al manteniment. Considerar la dosi de 30 mg en casos d'alta càrrega de malaltia i també quan la dosi de 15 mg sigui inadequada. > <u>ADOLESCENTS: 15 mg un cop al dia</u> , per un pes de ≥ 30 Kg.	S'administra via parenteral, injecció subcutània. Permet l'autoadministració. La dosi recomanada és una <u>dosi inicial de 600mg, seguit de dosis de 300 mg cada 2 setmanes</u> . Considerar la pauta cada 4 setmanes en pacients amb aclariment total o quasi total després de 16 setmanes (no en pacients de > 100 kg de pes).
A l'inici del tractament: el tractament no ha d'iniciar-se si:	- <u>RP</u> $< 150 \times 10^9 / L$ - RAL $0,5 \times 10^9$ cèl·lules / L - RAN $< 1,2 \times 10^9$ cèl·lules / L - Hb < 10 g/dl	- RAL $< 0,5 \times 10^9$ cèl·lules / L - RAN $< 1 \times 10^9$ cèl·lules / L - Hb < 8 g / dL		Cap consideració
Interrupció del tractament	Considerar interrompre el tractament en pacients que no mostren indicis de millora terapèutica després de <u>24 setmanes de tractament</u> .	Considerar interrompre el tractament en aquells pacients que no mostrin indicis de benefici clínic després de <u>8 setmanes de tractament</u> .	Considerar interrompre el tractament en aquells pacients que no mostrin evidència de benefici clínic després de <u>12 setmanes de tractament</u> .	Considerar interrompre el tractament en pacients sense resposta després de <u>16 setmanes</u> . Alguns pacients amb resposta parcial a les 16 setmanes poden mostrar benefici posterior.
DA= dermatitis atòpica. . Hb= hemoglobina. RAL = recompte absolut de limfòcits. RAN = recompte absolut de neutròfils. RP = recompte de plaquetes.				

Tots els fàrmacs es poden utilitzar amb o sense tractament tòpic per a la dermatitis atòpica (CT o ICT).

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials.

Principi actiu	Abrocitinib(19)	Baricitinib(17)	Upadacitinib(18)	Tralokinumab(6)
Pacients d'edat avançada	En pacients de ≥ 65 anys, la dosi d'inici és de 100 mg / dia.	En pacients de ≥ 75 anys, la dosi apropiada es 2mg/ dia, atesa la limitada experiència clínica en aquesta població.	No es recomanen dosis $>$ a 15 mg/ dia en pacients de ≥ 65 anys. Les dades en pacients de ≥ 75 anys són limitades.	No es recomana ajustar la dosi en ≥ 65 anys. Les dades en pacients de ≥ 75 anys són limitades.
Pediatría	No hi ha dades per nens $<$ 12 anys. S'ha estudiat en adolescents de 12 a $<$ 18 anys. Els resultats d'estudis en animals han evidenciat la necessitat de dades addicionals a llarg termini en adolescents en període de creixement per determinar que el benefici superi el risc en aquesta població	No hi ha dades per nens i adolescents de 0 – 18 anys.	No hi ha dades per nens de $<$ 12 anys i amb pes $<$ 40 kg.	No hi ha dades per $<$ 18 anys.
Insuficiència renal	En IR lleu No cal ajust de dosi. En IR moderada (TGFe de 30 a $<$ 60 mL / min) cal reduir la dosi a la meitat: a 100 o 50 mg / dia. En IR greu (TGFe $<$ 30 mL / min) la dosi recomanada és 50 mg/dia. La dosi màxima és 100 mg / dia.	Per Cl _{CR} entre 30 – 60 mL / min es recomana una dosi de 2 mg / dia. No es recomana per Cl _{CR} $<$ 30 mL / min.	No cal ajustar la dosi en IR lleu – moderada. Les dades en IR greu són limitades. En IR greu es recomana l'ús de la dosi de 15 mg / dia amb precaució i no es recomana la dosi de 30 mg / dia. No hi ha informació en IR en fase terminal.	<u>No cal ajustar la dosi en IR.</u> Les dades en IR greu són molt limitades.
Insuficiència hepàtica	No cal ajustar la dosi en IH moderada o lleu. Està <u>contraïndicat</u> en IH greu.	No cal ajustar la dosi en IH moderada o lleu. No es recomana en IH greu.	No cal ajustar la dosi en IH moderada o lleu. No s'ha d'usar en IH greu.	No cal ajust de dosi en IH. Les dades en IH moderada - greu són limitades.
Embaràs i lactància	<u>Contraïndicat en embaràs i lactància.</u> <u>Embaràs:</u> No hi ha dades en dones embarassades. Els estudis en animals han mostrat <u>toxicitat en la reproducció</u> , per la qual cosa, l'ús d'abrocitinib està contraïndicat. <u>Lactància:</u> No hi ha dades sobre la presència d'abrocitinib en llet materna, ni dels efectes en el lactant ni en la producció de llet. Els estudis en animals mostren l'excreció en llet materna, per la qual cosa, no es pot descartar el risc i l'ús d'abrocitinib està contraïndicat.	<u>Contraïndicat en embaràs.</u> <u>Embaràs:</u> No hi ha dades suficients en dones embarassades. Estudis en animals <u>han mostrat toxicitat en la reproducció i efecte teratogènic.</u> <u>Lactància:</u> No hi ha dades sobre la presència de baricitinib en llet materna. Estudis en animals mostren l'excreció en llet materna, per la qual cosa, no es pot descartar el risc i no s'ha d'usar baricitinib. La decisió d'interrompre el tractament s'ha de basar en la valoració del risc / benefici pel lactant i la mare.	<u>Contraïndicat en embaràs.</u> <u>Embaràs:</u> No hi ha dades suficients en dones embarassades. Estudis en animals han <u>mostrat toxicitat en la reproducció i efecte teratogènic.</u> <u>Lactància:</u> No hi ha dades sobre la presència d'upadacitinib en llet materna. Estudis en animals mostren l'excreció en llet materna, per la qual cosa, no es pot descartar el risc i no s'ha d'usar upadacitinib. La decisió d'interrompre el tractament s'ha de basar en la valoració del risc / benefici pel lactant i la mare.	<u>Embaràs:</u> Les dades en dones embarassades són limitades. Els estudis en animals no suggereixen toxicitat. Com a precaució, però, es recomana evitar. <u>Lactància:</u> Es desconeix si s'excreta per llet materna o si s'absorbeix sistemàticament després de ser ingerit. La decisió d'interrompre el tractament s'ha de basar en la valoració del risc / benefici pel lactant i la mare.

Cl : aclariment renal. CR: creatinina. IH = insuficiència hepàtica. TGFe: Taxa de filtració glomerular estimada.

3.2. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Característiques farmacocinètiques.

Principi actiu	Abrocitinib(19)	Baricitinib(17)	Upadacitinib(18)	Tralokinumab(6)
Absorció	L'absorció oral és > 91% i la biodisponibilitat oral absoluta és del 60%. El T _{màx} és d'1h. Les concentracions en l'EE s'assoleixen 48h després de l'administració oral. L'administració amb menjars rics en greixos no té un efecte clínic rellevant en l'exposició.	La mediana de T _{màx} és d'aproximadament 1h (0,5 – 3,0 h). La biodisponibilitat absoluta és del 79%. L'administració amb menjars no es va associar a un efecte clínic rellevant en l'exposició.	La mediana de T _{màx} és d'entre 2 - 4 h. L'administració amb menjars no es va associar a un efecte clínic rellevant en l'exposició.	La mediana de T _{màx} en sèrum és 5 – 8 dies. La biodisponibilitat absoluta estimada després de l'administració SC és de 76% segons un assaig de FC en població. Les concentracions en EE es van assolir després de 16 setmanes seguint la posologia autoritzada.
Distribució	Després de l'administració EV, el Vd és d'aproximadament 100 L. El 64%, 37% i 29% d'abrocitinib i els seus metabòlits actius (M1 i M2) s'uneix a proteïnes plasmàtiques, respectivament.	El Vd mig després d'administrar baricitinib en perfusió endovenosa és de 76 L, el que indica la seva distribució en teixits. S'uneix en un 50% aproximadament a proteïnes plasmàtiques.	Es distribueix de forma homogènia entre els components cel·lulars de la sang i el plasma (quocient de sang i plasma és de 1,0). La unió a proteïnes plasmàtiques és d'aproximadament un 52%.	S'estima un Vd d'aproximadament 4,2 L per anàlisi farmacocinètica de la població.
Metabolisme	El metabolisme in vitro està mediat per CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 i CYP2B6. En un estudi radiomarcant en humans, es va identificar 3 metabòlits monohidroxilats, dos d'ells actius.	Mediat per CYP3A4, amb menys del 10% de la dosi sotmesa a biotransformació.	Mediat per CYP3A4 amb una possible contribució del CYP2D6. No s'ha identificat metabòlits actius.	No s'han realitzat estudis específics. S'espera que es degradi en petits pèptids i aminoàcids en tractar-se d'una proteïna.
Eliminació	La t _{1/2} és d'aproximadament 5 h. Abrocitinib s'elimina principalment per metabolisme i els metabòlits s'excreten principalment per orina.	S'elimina principalment inalterat per orina (69% - 75%) i femta (15 - 20%). Els metabòlits s'eliminen per orina i femta. La t _{1/2} és de 12,9 h i l'aclariment de 11,2 L/h. La C _{max} i l'AUC en pacients amb DA va ser 0,8 cops més que en AR.	Després de l'administració en forma de solució d'alliberació immediata, es va eliminar en un 20% inalterat per orina i en un 38% en femta. Un 34% es va alterar en forma de metabòlits. La mediana de la t _{1/2} oscil·la entre 9 i 14 h.	Per via proteolítica no saturable. La t _{1/2} és de 22 dies. En els anàlisis de FC dels estudis pivot es va estimar que l'eliminació fos de 0,149 L / dia.

AR = artritis reumatoide. AUC = àrea sota la corba. C_{max}: concentració màxima. DA = dermatitis atòpica. EE = estat estacionari. EV = endovenosa. FC = farmacocinètica. SC = subcutània. t_{1/2} = semivida. T_{màx} = temps que es triga a assolir la concentració màxima. Vd = volum de distribució.

Es recomana consultar la fitxa tècnica [d'abrocitinib](#), [baricitinib](#), [upadacitinib](#) i [tralokinumab](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica des de desembre de 2021 fins a finals de març de 2021.

Taula 5. Identificació i descripció dels assajos clínics principals.

Fàrmac	Estudi	Descripció
Abrocitinib	JADE MONO-1 (B7451012, NCT03349060) - Estudi pivot (20)	Els estudis JADE MONO-1 i 2 tenen un disseny idèntic: <ul style="list-style-type: none"> • ACA (2:2:1), fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i seguretat d'abrocitinib en monoteràpia en pacients de ≥ 12 anys amb DA de moderada a greu, i resposta inadequada o intolerants a TT. La durada del tractament va ser de 12 setmanes.
	JADE MONO-2 (B7451013, NCT03575871) - Estudi pivot (21)	
	JADE COMPARE (B7451029, NCT03720470)- Estudi pivot (22)	
Baricitinib	BREEZE –AD 1 (I4V-MC-JAHL, NCT03334396) - Estudi pivot (23)	Els estudis BREEZE-AD 1 i 2 tenen un disseny idèntic: <ul style="list-style-type: none"> • ACA (1:1:1:2), fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i seguretat de baricitinib en pacients adults amb DA de moderada a greu i resposta inadequada o intolerants al TT. La durada del tractament va ser de 16 setmanes. Només es presenten els resultats de baricitinib 2 i 4 mg, atès que la dosi d'1mg no està comercialitzada.
	BREEZE –AD 2 (I4V-MC-JAHM, NCT03334422) - Estudi pivot (23)	
	BREEZE –AD 7 (I4V-MC-JAIY, NCT03733301) - Estudi pivot (7)	ACA (1:1), fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i seguretat de baricitinib en combinació amb CT en adults amb DA de moderada a greu. La durada del tractament va ser de 16 setmanes.
Upadacitinib	MEASURE UP1 (M16-045, NCT03569293) - Estudi pivot (24)	Els estudis MEASURE UP1 i 2 tenen un disseny idèntic: <ul style="list-style-type: none"> • ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i seguretat d'upadacitinib en adults i adolescents amb DA de moderada a greu, candidats a TS. Durada de tractament de fins a 136 setmanes. Aquests estudis encara no han finalitzat.
	MEASURE UP2 (M18-891, NCT03607422) - Estudi pivot (24)	
	AD UP (M16-047, NCT03568318) - Estudi pivot (25)(26)	
Tralokinumab	ECZTRA 1 (LP0162-1325, NCT03131648) – Estudi pivot (27)	Els estudis ECZTRA 1 i 2 tenen un disseny idèntic: <ul style="list-style-type: none"> • ACA (3:1), fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i seguretat de tralokinumab en monoteràpia en adults amb DA de moderada a greu, candidats a TS. La durada de tractament era de màxim 52 setmanes.
	ECZTRA 2 (LP0162-1326, NCT03160885) – Estudi pivot (27)	
	ECZTRA 3 (LP0162-1339, NCT03363854) – Estudi pivot (28)	ACA (2:1), fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo, per avaluar l'eficàcia i seguretat de tralokinumab en combinació amb CT en adults amb DA de moderada a greu. La durada del tractament era de 32 setmanes.

L'ombregat verd identifica els estudis pivot. ACA = assaig clínic aleatoritzat. CT = corticoides tòpics. DA = dermatitis atòpica. TS: tractament sistèmic. TT: tractament tòpic.

Altres estudis de suport

Per cada fàrmac s'ha identificat altres estudis de suport. Aquests es tindran en compte a l'apartat de validesa del document, a excepció de l'estudi BREEZE – AD 3 que es descriu a l'apartat de resultats.

Abrocitinib:

- JADE REGIMEN (NCT03627767)(30): ACA, fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat d'abrocitinib en pacients de ≥ 12 anys amb DA de moderada a greu amb opció de tractament de rescat en els brots. L'objectiu és avaluar l'eficàcia d'abrocitinib en el manteniment de la resposta i l'eficàcia en el retractament dels brots.
- JADE EXTEND (NCT03422822)(31): AC fase III, multicèntric, d'extensió, per avaluar la seguretat i l'eficàcia d'abrocitinib amb o sense tractament tòpic, en pacients de ≥ 12 anys amb DA de moderada a greu que haguessin participat en un estudi pivot o en el període inicial de l'estudi JADE REGIMEN. L'estudi està encara actiu. No es disposa de publicacions.
- JADE TEEN (NCT03796676)(32): ACA, fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat d'abrocitinib combinat amb tractament tòpic, en adolescents de 12 a < 18 anys amb DA de moderada a greu.
- JADE DARE (NCT04345367): ACA, fase III, multicèntric, doble cegament i amb control actiu per avaluar l'eficàcia i seguretat d'abrocitinib 200mg al dia comparat amb dupilumab 300mg cada 2 setmanes, en adults amb DA moderada - greu, en tractament tòpic.

Baricitinib:

- BREEZE –AD 3 (NCT03334435)(24): ACA (2:1), fase III, multicèntric, doble cegament, d'extensió per avaluar l'eficàcia del manteniment del tractament amb baricitinib en pacients responsius dels estudis pivot, i de l'augment de dosi en els no responsius. L'estudi està encara actiu.
- BREEZE –AD 4 (NCT03428100): ACA, fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i la seguretat de baricitinib amb CT en adults amb DA de moderada a greu amb fracàs, intolerància o contraindicació a ciclosporina. Aquest estudi està actiu. No es disposa de publicacions ni resultats.

Upadacitinib:

- HEADS UP (NCT03738397) (33): ACA fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb dupilumab per avaluar l'eficàcia i seguretat comparada d'upadacitinib en adults amb DA de moderada a greu candidats a tractament tòpic. La durada del tractament era de 24 setmanes.

Tralokinumab:

- ECZTRA 7 (NCT03761537)(34): ACA, fase III, multicèntric, doble cegament i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat de tralokinumab en pacients amb DA greu que han fracassat a ciclosporina o pels quals està contraindicada. Durada de tractament de 26 setmanes.
- ECZTEND (NCT03587805): AC obert, fase III, multicèntric, braç únic, per avaluar l'eficàcia i la seguretat de tralokinumab a llarg termini en pacients amb DA que hagin participat en altres estudis de tralokinumab. L'estudi està actiu. No es disposa de publicacions ni resultats.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

El desenvolupament clínic és similar pels fàrmacs avaluats, cadascun disposa de dos estudis de disseny idèntic per estudiar el tractament en monoteràpia i un estudi per estudiar el tractament combinat amb tractaments tòpics.

Tractament en monoteràpia:

Els estudis pivot en monoteràpia (taula 6) són assajos clínics aleatoritzats, de fase III, multicèntrics, cegament doble i controlats amb placebo, en pacients amb DA crònica de moderada a greu.

El diagnòstic de la DA es basava en els criteris de *Hanifin and Rajka*, excepte en els estudis BREEZE – AD1 i 2 en els quals s'usava els criteris de l'*American Academy of Dermatology*. La severitat de la malaltia es definia amb una puntuació EASI ≥ 16 , una puntuació vIGA-AD ≥ 3 , un àrea de superfície corporal afectada per DA $\geq 10\%$ i una puntuació NRS prurit ≥ 4 (l'NRS no es tenia en compte als estudis BREEZE –AD1 i 2).

La població inclosa es va estratificar per gravetat de la malaltia segons l'escala vIGA - DA (3 o 4) en tots els assajos, per regió geogràfica en els estudis BREEZE – AD1 i 2, MEASURE UP-1 i 2 i ECZTRA 1 i 2, i per edat (<18 vs. ≥ 18 anys) en els estudis JADE MONO-1 i 2 i MEASURE UP-1 i 2.

Els pacients havien d'haver presentat resposta inadequada al tractament tòpic o que aquest estigués contraindicat i, en cas d'haver rebut tractament sistèmic previ, eren necessaris períodes de rentat específics per cada fàrmac. En els estudis JADE MONO -1 i 2, BREEZE – AD1 i 2 i MEASURE UP-1 i 2 no es permetia el tractament previ amb inhibidors de la JAK, i en el cas dels MEASURE UP-1 i 2, tampoc amb dupilumab.

En cap cas es permetia el tractament de pacients amb malalties infeccioses actives o clínicament rellevants, ni malalties de la pell que poguessin confondre els resultats dels estudis.

En tots els estudis, excepte en els estudis d'abrocitinib (JADE MONO-1 i 2), es permetia el tractament de rescat, però els pacients que en requerien durant la fase inicial de tractament es consideraven no responsius.

Tractament combinat amb tractament tòpic:

Els estudis dels fàrmacs combinats amb tractament tòpic tenen un disseny y una població candidata a participar molt similar als estudis en monoteràpia (taula 7).

Es tracta d'assajos clínics aleatoritzats, de fase III, multicèntrics, cegament doble i controlats amb placebo (i dupilumab a l'estudi JADE-COMPARE), en pacients amb DA crònica de moderada a greu definida de la mateixa manera que els estudis en monoteràpia.

Els criteris d'inclusió i exclusió eren iguals als dels estudis dels fàrmacs corresponents en monoteràpia amb la diferència que en els assajos d'aquest apartat s'excloïa als pacients que tinguessin contraindicació als tractaments tòpics. A més, l'estudi JADE COMPARE, només va incloure població adulta i no es permetia el tractament previ amb dupilumab, a diferència dels estudis JADE MONO -1 i 2 que incloïen també adolescents i no es descrivia un criteri explícit per dupilumab.

En tots els estudis, excepte en l'estudi JADE COMPARE, es permetia el tractament de rescat, però els pacients que en requerien es consideraven no responsius per a les variables principals.

Taula 6. Característiques dels assajos pivot dels fàrmacs en monoteràpia

Fàrmac	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Tralokinumab
Estudi	JADE MONO-1 i 2	BREEZE-AD1 i 2	MEASURE UP1 i 2	ECZTRA 1 i 2
Críteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Adults i adolescents (de 12 a < 18 anys) amb un pes \geq a 40 Kg. - No presentar <u>alteracions analítiques</u> ni comorbiditats o antecedents de risc: trastorns psiquiàtrics, comportament suïcida, malalties associades a <u>trombocitopènia, coagulopatia o disfunció de les plaquetes</u>, trastorns limfoproliferatius. - No rebre tractament amb <u>anticoagulants</u> o medicaments que <u>puquin causar trombocitopènia</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults de \geq 18 anys. - No presentar HTA (TAS > 160 mmHg o TAD > 100 mmHg, en determinacions repetides). - No presentar història recent (12 mesos previs) de <u>TEV, IAM, malaltia isquèmia cardíaca inestable, ictus o ICC NYHA III/IV</u>; història de TEV recurrent (\geq2) o pacient de risc; antecedents de malaltia limfoproliferativa o neuropsiquiàtrica. - Adequats paràmetres <u>analítics concrets</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults (\leq 75 anys) i adolescents (de 12 a < 18 anys) amb un pes \geq a 40 Kg. - <u>Críteris analítics</u>: adequada funció renal, hepàtica, recompte de leucòcits, limfòcits, neutròfils i plaquetes, i Hb. - No presentar comorbiditats de risc: <u>patologies cardiovasculars, HTA no controlada, perforació o risc de perforació GI</u>, entre d'altres. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults de \geq 18 anys. - No presentar <u>immunodepressió o trastorns previs relacionats amb complexos immunes</u>, o amb infecció per VHB o VHC. - Pacients amb història de comportament suïcida o amb risc de cometre suïcida.
Grup d'intervenció	100 mg d'abrocitinib al dia <ul style="list-style-type: none"> • n = 156 – JADE MONO-1 • n = 158 – JADE MONO-2 200 mg d'abrocitinib al dia <ul style="list-style-type: none"> • n = 154 – JADE MONO-1 • n = 155 – JADE MONO-2 	2 mg de baricitinib al dia <ul style="list-style-type: none"> • n = 123 – BREEZE – AD1 • n = 123 – BREEZE – AD2 4 mg de baricitinib al dia <ul style="list-style-type: none"> • n = 125 – BREEZE – AD1 • n = 123 – BREEZE – AD2 	15 mg d'upadacitinib al dia <ul style="list-style-type: none"> • n = 281 – MEASURE UP1 • n = 276 – MEASURE UP2 30 mg d'upadacitinib al dia <ul style="list-style-type: none"> • n = 285 – MEASURE UP1 • n = 282 – MEASURE UP2 	Dosi inicial de 600 mg de tralokinumab seguit de 300 mg de tralokinumab Q2W <ul style="list-style-type: none"> • n = 603 – ECZTRA 1 • n = 593 – ECZTRA 2
Grup control	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • n = 77 – JADE MONO-1 • n = 78 – JADE MONO-2 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • n = 249 – BREEZE – AD1 • n = 244 – BREEZE – AD2 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • n = 281 – MEASURE UP1 • n = 278 – MEASURE UP2 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • n = 199 – ECZTRA 1 • n = 201 – ECZTRA 2
Durada	Fins a 12 setmanes de tractament.	Fins a 16 setmanes de tractament. Els pacients que completaven les 16 setmanes podien participar a l'estudi d'extensió BREEZE-AD3.	Fins a 136 setmanes de tractament. <ul style="list-style-type: none"> • Fase inicial de 16 setmanes • Fase d'extensió fins a 120 setmanes. Després de 16 setmanes, els pacients del braç placebo s'aleatoritzaven (1:1) a rebre upadacitinib 15 o 30 mg.	Fins a 52 setmanes de tractament. <ul style="list-style-type: none"> • Fase inicial de 16 setmanes • Fase de manteniment de 36 setmanes. Els pacients responsius a tralokinumab a la setmana 16 passen al manteniment: aleatorització 2:2:1 a rebre tralokinumab 300 mg Q2W, tralokinumab 300 mg Q4W o placebo. Els pacients responsius del braç placebo segueixen amb placebo. Els pacients no responsius passaven a una fase oberta amb tralokinumab 300mg Q2W.

<p>Variable principal i tipus d'anàlisi</p>	<p>Co-variables principals:</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 75 a la setmana 12. vIGA – AD 0 o 1, i reducció de ≥ 2 punts a la setmana 12 respecte la basal. <p>Anàlisi en la població FAS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> vIGA – AD 0 o 1, i reducció de ≥ 2 punts a la setmana 16 respecte la basal. <p>Anàlisi en la població ITT.</p>	<p>Co-variables principals:</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 75 a la setmana 16. vIGA – AD 0 o 1, i reducció de ≥ 2 punts a la setmana 16 respecte la basal. <p>Anàlisi en la població ITT.</p>	<p>Co-variables principals:</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 75 a la setmana 16. vIGA – AD 0 o 1 a la setmana 16. <p>Anàlisi en la població FAS.</p>
<p>Càlcul de mida mostral</p>	<p>Per cada assaig es va estimar una mida de mostra de 375 pacients, assumint una resposta per placebo del 15% en EASI75 i del 6% en vIGA-DA 0 o 1, el que proporcionaria un poder del 99% per detectar una diferència entre tractaments del 30% en EASI75 i un poder del 95% per detectar una diferència del 20% en vIGA-DA 0 o 1, amb una significació estadística de 0,05.</p> <p>L'objectiu principal de l'estudi es complia amb la superioritat de les dues co-variables (poder 94%).</p>	<p>Per cada assaig es va considerar una mida de mostra de 600 pacients, que permetria detectar una diferència entre el braç placebo i baricitinib 2 mb o 4 mg amb un poder $> 90\%$, assumint una resposta pel braç placebo del 10% i una diferència del risc entre el braç placebo i els braços de baricitinib 2 mg o 4 mg del 20%, amb un nivell de significació del 0,05.</p>	<p>Per cada assaig es va considerar una mida de mostra de 810 pacients, assumint una resposta del 15% en l'EASI75 i del 10% en vIGA-DA 0 o 1 en el braç placebo, el que proporcionaria un poder del 90% per detectar una diferència entre tractaments del 32% en EASI75 i el 21% en vIGA-DA 0 o 1, amb una significació estadística de 0,05</p>	<p>Per cada assaig, es va calcular una mostra de 780 pacients, per a obtenir un poder $> 99\%$, tant per IGA 0 o 1 com per EASI75, a la setmana 16, assumint una resposta de 30 i 40% per tralokinumab, i de 10 i 15% per placebo, respectivament, amb una significació del 5%. Amb aquestes dades, s'assumeix que, a la setmana 52, tralokinumab 300 mg c/ 2 setmanes, tralokinumab 300 mg c/4 setmanes i placebo respondran en un 80%, 50% i 5% en IGA 0 o 1 i en un 90%, 55% i 5% en EASI75, respectivament, amb poder $>99\%$ i una significació del 4%.</p>
<p>ACA: assaig clínic aleatoritzat. DA dermatitis atòpica. EASI: <i>Eczema Area and Severity Score</i>. EASI75: Millora d'almenys el 75% de l'escala EASI. FAS : Full Analysis Set. HTA: hipertensió arterial. IAM: infart agut de miocardi. ICC: insuficiència cardíaca congestiva. ITT: població per intenció de tractar. NYHA: <i>New York Heart Association</i> SCA: àrea de superfície corporal. Q2W. Cada 2 setmanes. Q4W. Cada 4 setmanes. TA: tensió arterial. TAD: TA sistòlica. TAD: TA diastòlica. TEV: tromboembolisme venós. vIGA – DA: <i>validated Investigator Global Assessment</i> per dermatitis atòpica.</p> <p>* Segons el tractament sistèmic rebut, s'especifica un mínim de temps en que els pacients no havien d'estar exposats a aquests tractament sistèmic per a poder participar als estudis.</p> <p>La població FAS comprèn la població aleatoritzada a l'assaig i que hagin rebut almenys una dosi del tractament d'estudi.</p> <p>Els estudis BREEZE – AD 1 i 2 inclouen un tercer braç experimental de baricitinib 1 mg / da (n = 127 pacients a l'estudi BREEZE – AD 1 i n = 125 pacients a l'estudi BREEZE – AD 2). No s'inclouen els resultats d'aquest grup atès que no és la dosi autoritzada.</p>				

Taula 7. Característiques dels assajos pivot dels fàrmacs en combinació amb tractament tòpic

Fàrmac	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Tralokinumab
Estudi	JADE COMPARE	BREEZE-AD7	AD Up	ECZTRA 3
Grup d'intervenció	100mg d'abrocitinib al dia, n = 238 200mg d'abrocitinib al dia, n = 226 300mg de dupilumab Q2W, n = 243	2mg de baricitinib al dia, n = 109 4mg de baricitinib al dia, n = 111	15mg d'upadacitinib al dia, n = 300 30mg d'upadacitinib al dia, n = 297	Tralokinumab: 600 mg seguit de 300 mg de Q2W, n = 253
Grup control	• Placebo, n = 131	• Placebo, n = 109	• Placebo, n = 304	• Placebo, n = 127
Durada	Fins a 20 setmanes de tractament.	Fins a 16 setmanes de tractament. Els pacients que completaven les 16 setmanes, podien participar a l'estudi d'extensió BREEZE-AD3.	Fins a 136 setmanes de tractament. • Fase inicial de 16 setmanes • Fase d'extensió fins a 120 setmanes. Després de 16 setmanes, els pacients del braç placebo s'aleatoritzaven (1:1) a rebre upadacitinib 15 o 30 mg.	Fins a 32 setmanes de tractament. • Fase inicial de 16 setmanes • Fase de manteniment de 16 setmanes. Els pacients responsius del braç tralokinumab a la setmana 16 participaven en el manteniment. S'aleatoritzaven 1:1 a rebre tralokinumab 300 mg Q2W, tralokinumab 300 mg c/ Q4W. Els pacients responsius del braç placebo mantenien el tractament amb placebo. Els pacients no responsius passaven a rebre tralokinumab 300 mg Q2W.
Variable principal i tipus d'anàlisi	Co-variables principals: • EASI 75 a la setmana 12. • vGA – AD 0 o 1, i reducció de ≥ 2 punts a la setmana 12 respecte la basal. Es comparen cada dosi d'abrocitinib amb placebo. Anàlisi en la població ITTm	• vGA – AD 0 o 1, i reducció de ≥ 2 punts a la setmana 16 respecte la basal. Es compara cada dosi de baricitinib amb placebo. Anàlisi en la població ITT.	Co-variables principals: • EASI 75 a la setmana 16. • vGA – AD 0 o 1, i reducció de ≥ 2 punts a la setmana 16 respecte la basal. Es compara cada dosi de baricitinib amb placebo. Anàlisi en la població ITT.	Co-variables principals: • EASI 75 a la setmana 16. • vGA – AD 0 o 1 a la setmana 16. Anàlisi en la població FAS.
<p>DA dermatitis atòpica. EASI: <i>Eczema Area and Severity Score</i>. EASI75: Millora d'almenys el 75% de l'escala EASI. FAS : Full Analysis Set. HTA: hipertensió arterial. ITT: població per intenció de tractar. ITTm: ITT modificada (pacients aleatoritzats que han rebut almenys una dosi del tractament). SCA: àrea de superfície corporal. Q2W. Cada 2 setmanes. Q4W. Cada 4 setmanes. vGA – DA: <i>validated Investigator Global Assessment</i> per dermatitis atòpica.</p> <p>La població FAS comprèn la població aleatoritzada a l'assaig i que hagin rebut almenys una dosi del tractament d'estudi.</p>				

5.2. Variables utilitzades als assaigs

Les variables primàries són comunes en tots els assaigs, tot i que varia el moment en què es mesuren. A la taula 8 es descriuen les variables principals, i a les taules 6 i 7 s'especifica el moment de l'anàlisi.

Taula 8. Variables principals utilitzades als assaigs pivot

Variables principals	Descripció
EASI75	Proporció de pacients que assoleixen una millora en la puntuació de l'escala EASI del 75%. (Variable secundària en els estudis de baricitinib)
vIGA - DA 0-1	Proporció de pacients que assoleixen una puntuació de 0 (aclariment total de la malaltia) o 1 (aclariment quasi total) amb una millora de ≥ 2 punts a l'escala vIGA - DA.
<i>Eczema Area and Severity Score. EASI75: Millora d'almenys el 75% de l'escala EASI. IGA. vIGA - DA: IGA: validated Investigator Global Assessment per dermatitis atòpica (DA).</i>	

En tots els assaigs s'identifiquen variables secundàries clau relacionades amb el control del picor i el temps fins al control d'aquest símptoma, amb l'aclariment quasi total de la malaltia, amb l'inici de l'efecte i els PRO (*patient reported outcomes*) i que van ser ajustades per multiplicitats mitjançant mètodes diferents en cada estudi. Les variables relacionades amb el control del prurit, l'inici de l'efecte, la resolució total o quasi total de la malaltia i la qualitat de vida són les que es consideren de major rellevància clínica i són les que s'inclouen a l'informe. Les taules 13 i les taules 15 - 22, mostren les variables secundàries clau i altres variables secundàries no ajustades per multiplicitat. A l'annex 2 es poden consultar les definicions i puntuacions de les diferents escales emprades per avaluar els tractaments.

Per a l'anàlisi de les variables principals els pacients que requerissin medicació de rescat es consideraven no responsius.

L'assaig JADE-COMPARE permetia la comparació entre les dues dosis d'abrocitinib i dupilumab en la variable secundària clau de l'escala NRS de prurit a la setmana 2, però no en les variables primàries de l'assaig(22,29)

5.3. Característiques dels pacients inclosos

Les taules 9 i 10 mostren les característiques dels pacients inclosos en els assaigs pivot. En tots els assaigs les característiques clíniques i demogràfiques estaven ben balancejades entre els grups, per la qual cosa es detallen únicament les dades relatives a la població global de l'estudi. En el cas dels estudis ECZTRA 1 i 2, no es disposa de les dades agregades i s'han presentat les característiques basals de la població dels braços actius.

Tractament en monoteràpia:

Les característiques demogràfiques van ser similars entre els diferents estudis i entre els braços de tractament (taula 9), incloent majoritàriament pacients del sexe masculí, de raça blanca o asiàtica, amb una mitjana d'edat al voltant dels 35 anys. Els estudis d'abrocitinib i upadacitinib incloïen població adolescent.

En quant a les característiques clíniques, les dades basals també semblen similars entre els diferents assaigs amb algunes diferències (a la taula 9 es ressalta el valor més alt per a cada variable clínica). De manera general, la població inclosa en els estudis presentava, una DA majoritàriament greu segons els valors de les escales de signes i símptomes EASI, SCORAD, POEM i DLQI. Respecte l'escala NRS de prurit, en tots els estudis la població presentava una forma greu, excepte en els estudis de baricitinib en què la puntuació correspon a una valoració moderada d'aquest símptoma.

Respecte l'escala IGA, en la majoria dels assajos la població es distribueix de forma homogènia entre els estadis moderat i greu, excepte en els estudis JADE MONO-1 i 2 que era principalment moderada, i a l'estudi BREEZE – AD1 que era greu.

Respecte dels tractaments previs, en els estudis d'abrocitinib, a l'estudi JADE MONO-1, al voltant d'un (6 a 10%) dels pacients havien rebut dupilumab, en canvi, en el JADE MONO-2 va ser més baix (2,6 a 4,4%). (20,21,29) Als estudis de baricitinib BREEZE –AD1 i 2, un 5,6% i un 2,0% havien rebut tractament amb dupilumab prèviament, respectivament, (9,23) i en els estudis d'upadacitinib, un 2,8% i un 3,1% dels pacients havien rebut tractament biològic previ als estudis MEASURE UP1 i 2, respectivament). (3,24) No es descriu el percentatge d'ús previ de dupilumab en els estudis de tralokinumab en monoteràpia.

Tractament combinat amb tractament tòpic:

En general, les característiques demogràfiques van ser similars entre els diferents estudis, i entre els braços de tractament (taula 10), incloent majoritàriament pacients de raça blanca o asiàtica, amb una mitjana d'edat al voltant dels 35 anys. En tots els estudis es van incloure més pacients del sexe masculí, excepte a l'estudi JADE COMPARE en què el percentatge va ser similar pels dos sexes. L'estudi d'upadacitinib incloïa població adolescent.

L'estudi de tralokinumab (ECZTRA 3) va presentar algunes diferències numèriques en quant a la distribució dels pacients atenent al sexe i la raça. Quant al sexe, el braç tralokinumab presentava una distribució homogènia entre homes i dones, mentre que el braç placebo va presentar un major percentatge d'homes (66,1%) respecte a dones (33,9%). Respecte la raça, el braç de tralokinumab va presentar un major nombre de pacients de raça blanca (80,2% vs. 66,9%) i un nombre menor de pacients asiàtics (6,7% vs. 18,9%). (12,28)

En quant a les característiques clíniques, les dades basals també semblen similars entre els diferents assajos amb algunes diferències (a la taula 10 es ressalta el valor més alt per a cada variable clínica). De manera general, la població inclosa en els estudis presentava, una DA majoritàriament greu segons els resultats de les escales de valoració de signes i símptomes EASI, NRS de prurit, SCORAD, POEM i DLQI.

Respecte l'escala IGA, en la majoria dels assajos la població es distribueix de forma homogènia entre els estadis moderat i greu, excepte a l'estudi JADE COMPARE que era principalment moderada.

En l'estudi d'abrocitinib, solament un 2,3% de la població global havia rebut tractament biològic previ (cap pacient va rebre dupilumab).(22) En l'estudi de baricitinib, dupilumab havia estat utilitzat en un 3,0%. A l'estudi d'upadacitinib, un 3,3% dels pacients havia rebut dupilumab prèviament. (3,7,9,25) A l'estudi de tralokinumab en combinació, un 6,3% dels pacients van rebre dupilumab prèviament. (12,28)

Taula 9. Característiques basals dels pacients inclosos als assaig pivot dels fàrmacs en monoteràpia.

Fàrmac i estudis	Abrocitinib		Baricitinib		Upadacitinib		Tralokinumab*	
	JADE MONO-1	JADE MONO-2	BREEZE-AD1	BREEZE-AD2	MEASURE UP1	MEASURE UP 2	ECZTRA 1	ECZTRA 2
Nombre de pacients	387	391	624	615	847	836	603 [‡]	593 [‡]
Edat, mitjana (DE) – anys	32,5 (16,0)	35,1 (15,1)	36 (NR)	35 (NR)	34 (15,7)	33,6 (15,5)	37,0 (27,0 ; 48,0)	34 ,0 (25,0 ; 48,0)
< 18 anys – n (%)	84 (21,7)	40 (10,2)			124 (14,6)	104 (12,4)		
≥ 18 anys - n (%)	303 (78,3)	351 (89,8)			723 (85,4)	732 (87,6)		
Sexe femení - n (%)	167 (43,2)	162 (41,4)	233 (37,3)	234 (38,0)	391 (46,2)	365 (43,7)	252 (41,8)	234 (39,5)
Raça - n (%)								
Blanca	279 (72,1)	232 (59,3)	366 (58,7)	421 (68,5)	555 (65,5)	577 (69,0)	426 (70,6)	374 (63,1)
Asiàtica	58 (15,0)	129 (33,0)	189 (30,3)	183 (29,8)	203 (24,0)	183 (21,9)	120 (19,9)	154 (26,0)
Temps DA des del diagnòstic- anys	19,8 (12,8 ; 32,4)	19,6 (9,2 ; 29,2)	25,7 (15,1)	24,2 (13,9)	23,9 (14,7)*	22,3 (13,5)*	27,0 (19,0 ; 38,0)	25,5 (17,0 ; 39,0)
Tractament sistèmic previ - n (%)	187 (48,0)	162 (41,4)	335 (53,7)	405 (65,9)	393 (46,4)	456 (54,5)	NR	NR
SCA – %	45,0 (30,0 ; 68,0)	44,0 (32,0 ; 66,0)	51,0 (22,3)	53,5 (22,6)	47,1 (21,9)	46,6 (22,7)	50,0 (33,0 ; 70,0)	50,0 (31,0 ; 74,0)
EASI, puntuació	25,6 (19,6 ; 39,8)	25,2 (19,7 ; 34,6)	30,9 (12,4)	33,5 (13,4)	29,5 (12,2)	29,11 (12,0)	28,2 (21,3 ; 40,0)	28,2 (19,8 ; 40,8)
vIGA-DA - n (%)								
3	229 (59,2)	265 (67,8)	261 (41,8)	306 (49,7)	464 (54,8)	377 (45,1)	298 (49,4)	307 (51,8)
4	158 (40,8)	126 (32,2)	363 (58,2)	309 (50,3)	383 (45,2)	459 (54,9)	305 (50,6)	286 (48,2)
WP o PP NRS prurit setmanal, puntuació	7,0 (6,0 ; 8,0)	7,0 (6,0 ; 8,0)	6,5 (2,1)	6,6 (2,2)	7,2 (1,6)	7,3 (1,6)	7,9 (6,7 ; 8,9)	8,0 (7,0 ; 9,0)
SCORAD, puntuació	64,0 (55,0 ; 74,6)	63,4 (55,2 ; 71,8)	67,4 (13,6)	68,2 (13,0)	67,2 (12,7)	67,1(12,5)	69, 2 (61,5 ; 79,1)	69,5 (60,5 ; 79,1)
POEM, puntuació	20 (16,0 ; 24,0)	20,0 (17,0 ; 25,0)	20,7 (5,6)	20,4 (6,3)	21,4 (5,1)	21,6 (5,1)	24 (20,0 ; 27,0)	24,0 (20,0 ; 27,0)
DLQI, puntuació	14,0 (9,5 ; 19,0)	14,0 (10,0 ; 19,0)	13,6 (7,3)	14,4 (8,1)	16,5 (6,9)	16,9 (7,0)	17 (12,0 ; 22,0)	18,0 (13,0 ; 23,0)

DA dermatitis atòpica. DE: desviació estàndard. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. EASI75: Millora d'almenys el 75% de l'escala EASI. N: nombre de pacients. NR: no reportat. NRS: *Numerical Range Scale*. PP NRS: *Peak Prurit*. POEM: *Patient Oriented Eczema Measure*. SCA: àrea de superfície corporal. SCORAD: *Scoring of Atopic Dermatitis*. vIGA – DA: *validated Investigator Global Assessment* per DA. WP NRS: *Worst Pruritus NRS*

Els resultats s'expressen com a mitjana (DE) o mediana (rang interquartílic Q1-Q3).

* Pels estudis MEASURE UP, es tracta del temps des de l'inici dels símptomes.

[‡]No es disposa de les dades agregades del grup actiu i placebo pels estudis ECZTRA 1 i 2. A la taula es presenten les dades dels braços actius de cada assaig, atès que les característiques demogràfiques i clíniques eren similars entre els braços de tractament.

Taula 10. Característiques basals dels pacients inclosos als assaig pivot dels fàrmacs amb tractament combinat.

Fàrmac i estudi	Abrocitinib JADE COMPARE	Baricitinib BREEZE –AD7	Upadacitinib AD Up	Tralokinumab ECZTRA 3
Nombre de pacients	837	329	901	380
Edat, mitjana (DE) – anys	37,7 (14,7)	33,8 (NR)	34,1 (NR)	36,0 (27,0 ; 51,0)
< 18 anys – n (%)			116 (12,9)	
≥ 18 anys – n (%)			785 (87,1)	
Sexe femení – n (%)	428 (51,1)	113 (34,3)	354 (39,3)	171 (45,0)
Raça – n (%)				
Blanca	606 (72,4)	150 (45,6)	647 (71,8)	288 (75,8)
Asiàtica	178 (21,3)	168 (51,1)	185 (20,5)	41 (10,8)
Temps DA des del diagnòstic-anys	22,7 (15,4)	24,0 (13,5)	25,6 (14,3)	26,0 (17,0 ; 39,0)
Tractament sistèmic previ – n (%)	362 (43,2)	212 (64,4)	500 (55,5)	NR
SCA – %	48,5 (23,1)	50,3 (23,1)	47,9 (22,6)	41,0 (28,0 ; 69,5)
EASI, puntuació	30,9 (12,8)	29,6 (12,3)	29,7 (12,2)	35,5 (19,3 ; 37,1)
vIGA-DA – n (%)				
3	541 (64,6)	181 (55,0)	424 (47,1)	202 (53,2)
4	296 (35,4)	148 (45,0)	477 (52,9)	176 (46,3)
WP o PP NRS prurit setmanal, puntuació	7,3 (1,7)	7,1 (2,0)	7,2 (1,7)	8,0 (IQR 6,6 ; 8,9)
SCORAD, puntuació	67,9 (12,6)	67,2 (13,7)	67,2 (12,4)	66,5 (57,9 ; 77,6)
POEM, puntuació	21,1 (5,5)	21,1 (6,35)	21,2 (5,13)	23,0 (20,0 ; 27,0)
DLQI, puntuació	15,7 (6,6)	14,9 (7,8)	16,6 (7,07)	18,0 (12,0 ; 23,0)

DA: dermatitis atòpica. DE: desviació estàndard. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. EASI75: Millora d'almenys el 75% de l'escala EASI. N: nombre de pacients. NR: no reportat. NRS: *Numerical Range Scale*. PP NRS: *Peak Prurit*. POEM: *Patient Oriented Eczema Measure*. SCA: àrea de superfície corporal. SCORAD: *Scoring of Atopic Dermatitis*. vIGA – DA: *validated Investigator Global Assessment per DA*. WP NRS: *Worst Pruritus NRS*.
Els resultats s'expressen com a mitjana (DE) o mediana (rang interquartilic Q1-Q3).

5.4. Resultats

Estudis en monoteràpia

Els resultats de les variables principals dels estudis en monoteràpia es mostren en la taula 11.

En els estudis d'**abrocitinib**, es van aleatoritzar 387 (JADE MONO-1) i 391 (JADE MONO-2) pacients (població FAS). Les discontinuacions del tractament van ser majors en el braç placebo. Es van observar diferències estadísticament significatives en les dues variables principals amb les dues dosis d'abrocitinib respecte de placebo, amb una diferència numèrica major amb la dosi de 200 mg. La millora de les respostes d'vIGA – DA i EASI s'observen des de la setmana 2 fins a les 12 setmanes. (20,21,29)

Per a **baricitinib**, es van aleatoritzar 624 pacients a l'estudi BREEZE – AD1 i 615 a l'estudi BREEZE – AD2 (població ITT). Les discontinuacions de l'estudi van ser, en general baixes. El 56 i el 69% dels pacients dels estudis BREEZE – AD1 i 2, respectivament, van rebre tractament de rescat (corticoides tòpics, principalment). En els dos estudis, els pacients del braç placebo van requerir més tractament de rescat (66,7% i 76,6%, respectivament), mentre que els pacients tractats amb baricitinib 4mg van ser els que menys en van requerir (40,8% i 58,5%, respectivament). L'efecte de baricitinib 2 i 4mg va ser superior a placebo en els dos estudis pivot per la variable principal. S'observen diferències numèriques majors entre la dosi de 4mg de baricitinib i placebo respecte la dosi de 2mg de baricitinib i placebo. L'efecte de baricitinib 2mg i 4mg sobre l'vIGA – DA es va observar en les 2-4 primeres setmanes de tractament. (9,23)

En els estudis d'**upadacitinib**, es van aleatoritzar 847 pacients al MEASURE UP1 i 836 pacients al

MEASURE UP2 (població ITT). Les discontinuacions del tractament van ser baixes i majors en els braços de placebo. Fins a la setmana 16, un 21,7% i un 19,3% dels pacients va rebre mediació de rescat als estudis MEASURE UP1 i MEASURE UP2, respectivament. La majoria de casos corresponen a pacients del braç control (> 40%). Es van observar diferències estadísticament significatives amb les dues dosis d'upadacitinib per les dues variables principals. El percentatge de pacients que assolixen l'EASI75 va ser major per upadacitinib al llarg de tot l'estudi. Les diferències poden observar-se a partir de les 2 setmanes de tractament, establint-se la resposta entre les setmanes 4 i 8. S'observa una tendència similar per l'vIGA – DA. (3,24)

En els estudis de **tralokinumab**, 798 pacients constitueixen la població FAS a l'estudi ECZTRA 1 i 792 a l'estudi ECZTRA 2. El 35,8% i el 22,8% dels pacients tractats amb tralokinumab a la fase inicial, van rebre tractament de rescat en cada estudi respecte del 46,2% i el 44,3% dels pacients del braç placebo, respectivament. En els dos assajos, tralokinumab és superior a placebo en les variables principals. En general, el nombre de pacients responsius en EASI75 augmenta esglaonadament a les 10 – 12 setmanes de tractament.(12,27)

Taula 11. Variables principals dels estudis en monoteràpia.

Estudi	Braç de tractament	N	Temps	vIGA 0 o 1 %, diferència vs control (IC95%)	EASI 75 %, Diferència vs control (IC95%)
JADE MONO-1*	Abrocitinib 100 mg / dia	156	12 setm	23,7 15,8 (6,8 ; 24,8) °	39,7 27,9 (17,4 ; 38,3) °
	Abrocitinib 200 mg / dia	153		43,8 36,0 (26,2 ; 45,7) °	62,7 51,0 (40,5 ; 61,5) °
	Placebo	76		7,9	11,8
JADE MONO-2*	Abrocitinib 100 mg / dia	155	12 setm	28,4 19,3 (9,6 ; 29,0) °	44,5 33,9 (23,3 ; 44,4) °
	Abrocitinib 200 mg / dia	155		38,1 28,7 (18,6 ; 38,8) °	61,0 50,5 (40,0 ; 60,9) °
	Placebo	77		9,1	10,4
BREEZE-AD1*	Baricitinib 2 mg/dia	123	16 setm	11,4 6,6 (0,9 ; 13,7) °	18,7 NC, °
	Baricitinib 4 mg/dia	125		16,8 12 (5,5 ; 19,8) °	24,8 NC, °
	Placebo	249		4,8	8,8
BREEZE-AD2*	Baricitinib 2 mg/dia	123	16 setm	10,6 6,1 (0,6 ; 13,0) °	17,9 NC °
	Baricitinib 4 mg/dia	123		13,8 9,3 (3,3 ; 16,8) °	21,1 NC °
	Placebo	244		4,5	6,1
MEASURE UP1	Upadacitinib 15 mg / dia	281	16 setm	48,1 39,8 (33,2 ; 46,4), °	69,6 53,3 (46,4 ; 60,2) °
	Upadacitinib 30 mg / dia	285		62,0 53,6 (47,2 ; 60,0) °	79,7 63,4 (57,1 ; 69,8) °
	Placebo	281		8,4	16,3
MEASURE UP2	Upadacitinib 15 mg / dia	276	16 setm	38,8 34,0 (27,8 ; 40,2) °	60,1 46,9 (39,9 ; 53,9) °
	Upadacitinib 30 mg / dia	282		52,0 47,4 (41,0 ; 53,7) °	72,9 59,6 (53,1 ; 66,2) °
	Placebo	278		4,7	13,3
ECZTRA 1	Tralokinumab 300 mg / 2 setm	601	16 setm	15,8 8,6 (4,1 ; 13,1) °	25,0 12,1 (6,5 ; 17,7) °
	Placebo	197		7,1	12,7
ECTRA 2	Tralokinumab 300 mg / 2 setm	591	16 setm	22,2 11,1 (5,8 ; 16,4) °	33,2 21,6 (15,8 ; 27,3) °
	Placebo	201		10,9	11,4

L'ombregat beix indica els resultats de les variables principals. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. N: nombre de pacients. NC: no conegut. Ref: referència. vIGA – DA: Escala validada *Investigator Global Assessment* per dermatitis atòpica. * JADE MONO-1 i 2: 2 i 4 pacients no van ser inclosos en l'anàlisi, respectivament. °No es presenten els resultats pel braç de baricitinib 1mg en els estudis BREEZE – AD1 i 2 atès que no s'ha comercialitzat aquesta dosi. L'EASI era una variable secundària. °Totes les variables ajustades van ser estadísticament significatives (actiu vs. placebo)

Estudis de combinació amb tractament tòpic

Els resultats de les variables principals es mostren a la taula 12.

En l'estudi **d'abrocitinib** en combinació (JADE COMPARE) es van aleatoritzar 838 pacients (226 abrocitinib 200mg, 238 abrocitinib 100mg, 243 dupilumab, 131 placebo) i 837 van consolidar la població ITTm. Es van observar diferències estadísticament significatives entre abrocitinib i placebo a la setmana 16. La figura 1 mostra l'evolució en la resposta vIGA –DA 0 o 1 i EASI75 al llarg de l'estudi d'abrocitinib en combinació. Malgrat no es va especificar una anàlisi entre les dosis d'abrocitinib i dupilumab per aquestes variables, s'observen resultats similars per els tres braços de tractament actiu en relació a l'EASI75 i, respecte l'IGA 0 i 1, la resposta segueix la mateixa tendència que a les 12 setmanes. (22,29)

En l'estudi de **baricitinib** en combinació (BREEZE – AD7) es van aleatoritzar 329 pacients (població ITT). L'efecte de baricitinib en la variable principal s'observa des de la setmana 2 – 4. Si més no, la dosi de 2mg de baricitinib no va mostrar diferències estadísticament significatives respecte a placebo, la qual cosa impedeix determinar la significació estadística de les variable secundàries per aquesta dosi.(7,9)

En l'estudi **d'upadactinib** en combinació (AD UP) es van aleatoritzar 785 adults i 116 adolescents. Un adolescent va ser aleatoritzat però no tractat (ITT = 900 pacients). Un percentatge major de pacients va rebre tractament de rescat en el braç placebo (25%) respecte els braços actius (5% en cada braç). Les dues dosis d'upadactinib van ser superiors a placebo. L'efecte d'upadactinib s'observa ja en la setmana 2, amb un augment de la resposta fins les setmanes 4 – 8 que es manté fins la setmana 16. (3,25)

En l'estudi de **tralokinumab** en combinació (ECZTRA 3), 298 pacients constitueixen la població FAS. Un 10,3% dels pacients tractats amb tralokinumab va rebre tractament de rescat respecte un 15% dels pacients del braç placebo. Tralokinumab va mostrar superioritat respecte a placebo en les variables principals. L'efecte de tralokinumab respecte de placebo era evident al llarg de tot l'estudi. (12,28)

Taula 12. Variables principals dels estudis en combinació amb tractament tòpic.

Estudi	Braç de tractament	N	Temps	vIGA 0 o 1 % (n/n); diferència (IC95%)	EASI 75 % (n/n); diferència (IC95%)
JADE COMPARE (22)	Abrocitinib 100 mg / dia	235	12 setm	36,6; 23,1 (14,7 ; 31,4) p < 0,001	58,7 31,9 (22,2 ; 41,6) p < 0,001
	Abrocitinib 200 mg / dia	219		48,4 34,8 (26,1 ; 43,5) p < 0,001	70,3 43,2 (33,7 ; 52,7) p < 0,001
	Dupilumab 300mg / 2 setm	241		36,5 22,5 (14,2 ; 30,9)	58,1 30,9 (21,2 ; 40,6)
	Placebo	129		14,0; Ref.	27,1 ; Ref.
BREEZE – AD7 (7)	Baricitinib 2 mg/dia	109	16 setm	23,9 9,2 (-1,4 ; 19,5) p =0,082	43,1 NC NA
	Baricitinib 4 mg/dia	111		30,6 16,0 (4,9 ; 26,6) p =0,004	47,7 NC p ≤ 0,001
	Placebo	109		14,7; Ref	22,9; Ref
AD Up (25)	Upadactinib 15 mg / dia	300	16 setm	39,6 28,5 (22,1 ; 34,9) p<0,0001	64,6 38,1 (30,8 ; 45,4) p < 0,0001
	Upadactinib 30 mg / dia	297		58,6 47,6 (41,1 ; 54,0) ; p < 0,0001	77,1 50,6 (43,8 ; 57,4) , p < 0,0001
	Placebo	304		10,9; Ref	26,4; Ref
ECZTRA 3	Tralokinumab 300 mg / 2 setm	252	16 setm	38,9 12,4 (2,9 ; 21,9) p = 0,015	56,0 20,2 (9,8 ; 30,6) p < 0,001
	Placebo	126		26,2; Ref	35, ; Ref

L'ombregat beix indica els resultats de les variables principals. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. N: nombre de pacients. NA: no aplica. NC: no conegut. Ref: referència. Setm: setmana. vIGA – DA: Escala validada *Investigator Global Assessment* per dermatitis atòpica. A l'estudi BREEZE – AD7, l'EASI era una variable secundària.

Variables secundàries d'interès

Els resultats de les variables secundàries destacades dels estudis en monoteràpia es mostren a la taula 13.

En els estudis **d'abrocitinib** en monoteràpia, la millora del prurit mostra diferències numèriques des de l'inici del tractament amb diferències estadísticament significatives a la setmana 2, 4 i 12. La magnitud de la resposta va ser major per abrocitinib 200mg respecte de placebo que per abrocitinib 100mg i placebo en tots els casos.

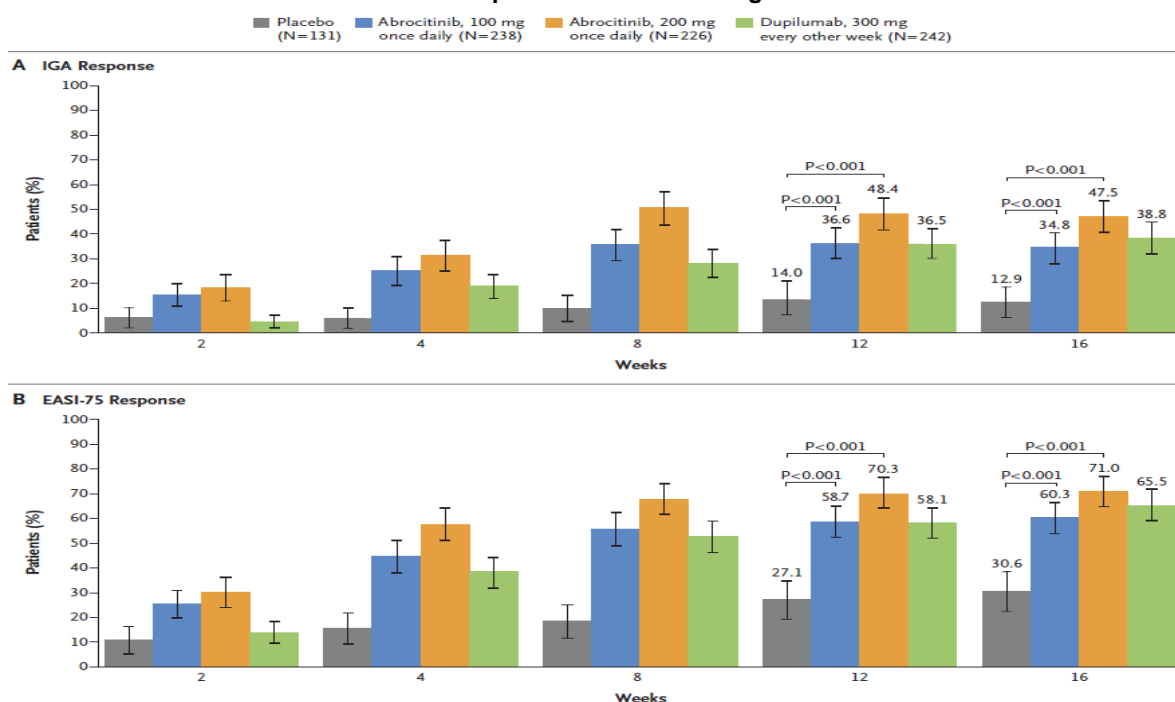
Abrocitinib en combinació, també mostra una millora en la variable secundària clau de percentatge de pacients amb ≥ 4 punts de millora en l'escala NRS de prurit a la setmana 2, per cada dosi d'abrocitinib respecte de placebo i respecte dupilumab. El percentatge de resposta va ser: 49,1% abrocitinib 200mg, 31,8% abrocitinib 100mg, 26,4% dupilumab i 13,8% placebo. La diferència entre les dues dosis d'abrocitinib i placebo van ser estadísticament significatives, mentre que respecte a dupilumab només ho va ser la dosi d'abrocitinib 200mg.

Quant als PRO destacats [DLQI, POEM i escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)], abrocitinib va mostrar resultats millors, numèricament, tant en monoteràpia com en combinació respecte a placebo, especialment per la dosi de 200mg. (20,21) (22,29)

Igual que als estudis en monoteràpia (taula 13), a l'estudi JADE – COMPARE, els resultats en EASI90 va ser millors per abrocitinib 200mg (46,1%) respecte dupilumab (34,9%), abrocitinib 100mg (36,6%) i placebo (10,1%).

El 94,0% dels pacients de l'estudi JADE COMPARE van rebre tractament tòpic durant l'estudi. Un 26,6% dels pacients va discontinuar el tractament tòpic durant l'estudi, mentre que el braç placebo va ser en el que menys pacients van discontinuar el tractament tòpic. El braç de dupilumab mostra resultats similars a abrocitinib 100mg en relació a les discontinuacions de tractament tòpic. (22)

Figura 1. JADE COMPARE - Evolució de la resposta IGA i EASI al llarg de les 16 setmanes de tractament.



En els estudis de **baricitinib**, la dosi de 4 mg en monoteràpia va mostrar superioritat respecte a placebo en totes les variables clau. Per contra, la dosi de 2 mg ho va fer en totes les variables secundàries clau de l'estudi BREEZE – AD2, excepte en el control del prurit a la setmana 1 i només en l'EASI75 a l'estudi BREEZE – AD1. En l'estudi BREEZE – AD 7 de baricitinib en combinació, no es va poder testar la significació estadística per baricitinib 2mg per les variables secundàries clau. Mentre que baricitinib 4 mg va ser superior a placebo en el percentatge de pacients que assolix l'EASI75 a la setmana 16, el percentatge de canvi en el valor de l'EASI en la setmana 16 respecte la basal, en la proporció de pacients amb una millora de ≥ 4 punts en l'escala NRS de prurit a la setmana 4 i 16, però no en les setmanes 1 i 2, i en el canvi mig del valor de l'escala NRS de dolor a la setmana 16.

En els estudis en monoteràpia, a la setmana 16, el canvi mig respecte la basal en el qüestionari DLQI i POEM va ser major per baricitinib respecte de placebo. Respecte l'escala HADS, la dosi de 4 mg de baricitinib va ser millor que placebo en els dos estudis, mentre que la dosi de 2 mg només ho va ser a l'estudi BREEZE – AD1. En els estudis en combinació, les dosis de baricitinib també van obtenir millors resultats numèrics en el canvi mig de la puntuació del DLQI i POEM a la setmana 16. (7,9,23)

A l'estudi BREEZE –AD 7, el nombre de dies sense tractament tòpic amb corticoides va ser menor per el braç de baricitinib 4 mg (29,8 dies), respecte de baricitinib 2mg (22,5 dies) i placebo (12,5 dies). Durant l'estudi, un 6% dels pacients va rebre tractament de rescat, especialment en el braç placebo (9% vs. 5%).(7)

Es disposa de les dades a 52 setmanes de l'estudi d'extensió BREEZE AD 3 per avaluar el tractament amb baricitinib a llarg termini dels pacients provinents dels assajos BREEZE –AD1, 2 i 7 (68 setmanes d'exposició total). Tots els pacients dels estudis en monoteràpia havien complert les 52 setmanes de tractament, mentre que l'estudi de tractament combinat, el 54% havien completat la setmana 24. L'avaluació del manteniment de la resposta es va realitzar en els pacients responsius (vIGA – DA 0 o 1) o amb resposta parcials (vIGA – DA = 2) dels estudis originals, els quals mantenien la mateixa dosificació que als estudis originals. Els pacients no responsius dels braços de placebo, baricitinib 1mg o 2mg eren aleatoritzats a rebre baricitinib 2mg o 4 mg. Els pacients no responsius del braç baricitinib 4mg mantenien la mateixa dosi. La variable principal va ser l'vIGA – DA a la setmana 16, 36 i 52. A més es va realitzar un sub-estudi obert en pacients sense tractament amb baricitinib previ per avaluar específicament la dosi de 2mg de baricitinib.(9,30)

Es van incloure 1373 pacients provinents dels estudis pivot i 247 pacients es van incloure al sub-estudi. S'observa una lleugera reducció en el nombre de pacients que mantenen un vIGA – DA de 0, 1 o 2 en el braç de baricitinib 4 mg, mentre que en el braç de baricitinib 2mg es manté estable. La resposta en vIGA – DA 0 o 1, va augmentar en el braç de baricitinib 2mg des de la setmana 16 a la 52, assolint el valor de resposta més alt. (Pacients provinents dels estudis en monoteràpia: 66,7% per baricitinib 2mg, 37,5% per baricitinib 4mg i 23,4% per placebo. Pacients provinents dels estudis del tractament en combinació: 45,2% per baricitinib 2mg, 40,0% per placebo i 36,0% per baricitinib 4mg). La mateixa tendència s'observa per la variable secundària clau d'EASI75. Respecte el nombre de pacients amb una millora d'almenys 4 punts en l'escala NRS de prurit, s'observa una disminució lleu per les dues dosis de baricitinib a la setmana 16 (o 32 en total) en els pacients responsius. Les dades de la cohort del sub-estudi mostren un 31% de resposta en vIGA – DA, un 39% de resposta en l'EASI75 i un 27% de resposta en l'NRS de prurit que es mantenia estable fins la setmana 16. (9,30)

En els estudis **d'upadacitinib** en monoteràpia, totes les variables secundàries ajustades per multiplicitat (incloent el control del prurit a la setmana 1,4 i 16, la resposta en el qüestionari DLQI (millora de ≥ 4 punts) i el percentatge de pacients amb EASI100) van demostrar superioritat de forma estadísticament significativa per les dues dosis d'upadacitinib respecte de placebo en els dos estudis, excepte per la millora de ≥ 4 punts en el WR NRS a la setmana 1 per d'upadacitinib 15 mg en MEASURE UP-2. El benefici en la millora del NRS de prurit es va observar ja en els primers dies de tractament. El canvi mig a la setmana 16 va ser de -62,8 i de -51,2 en els estudis MEASURE UP1 i 2

per la dosi d'upadacitinib 15mg, i de -72,0 i -66,5 per la dosi d'upadacitinib 30mg, respectivament. En relació a les variables de tipus PRO (POEM i HADS, entre d'altres), el tractament amb upadacitinib va mostrar millors resultats respecte placebo per les dues dosis. (3,24)

En general, els resultats de les variables primàries i secundàries van ser millors per d'upadacitinib 30mg respecte upadacitinib 15mg. Es va realitzar un estudi post-hoc per avaluar l'eficàcia d'upadacitinib 30 mg respecte upadacitinib 15 mg mitjançant una anàlisi integrada dels dos estudis MESURE UP-1 i 2. La dosi de 30 mg mostrava millors resultats sense solapament en els intervals de confiança en les variables d'aclariment cutani i reducció del prurit i en la majoria de variables relacionades amb la qualitat de vida.(3)

Després del període inicial, els pacients del braç placebo van aleatoritzar-se a rebre upadacitinib 15 mg o 30 mg al dia. Els resultats fins a 52 setmanes pels dos estudis mostren una tendència similar a l'observada inicialment als braços actius per les variables primàries i secundàries clau. (3)

A l'estudi AD UP d'upadacitinib en combinació, les dues dosis d'upadacitinib van ser superiors de forma estadísticament significativa respecte placebo per totes les variables secundàries clau. El control del prurit assoleix la significació estadística a la setmana 1 i es manté fins a les 16 setmanes. El percentatge de pacients que va assolir un aclariment quasi total de la malaltia (EASI90) a la setmana 4 va ser del 28,3% per upadacitinib 15mg, 43,8% per upadacitinib 30mg i 4,9% per placebo a la setmana 16. El nombre de dies sense tractament amb corticoides tòpics entre els pacients que mantenien resposta en EASI75 a la setmana 16 va ser major pels braços actius que per placebo (33,5 i 47,5 dies vs. 7,9 dies, respectivament). (3,25)

A la setmana 16, 283 pacients del braç placebo van ser aleatoritzats a rebre upadacitinib 15mg (n = 144) i upadacitinib 30mg (n = 139), mentre que 289 pacients van mantenir el tractament amb upadacitinib 15mg i 287 pacients amb upadacitinib 30mg en el període d'extensió. A les 52 setmanes, un 50,8% dels pacients tractats amb upadacitinib 15mg i un 69,0% dels tractats amb upadacitinib 30mg assolien l'EASI75, un 33,5% i un 45,2% assolien una resposta en vIGA-DA 0 o 1, respectivament, i un 45,3% i un 57,5%, respectivament, assolien una millora de ≥ 4 punts en el WP – NRS. Els resultats mostren que un percentatge petit de pacients amb resposta a la setmana 16 la perden a la setmana 52 (n = 8, upadacitinib 15mg; n = 5, upadacitinib 30mg).(26)

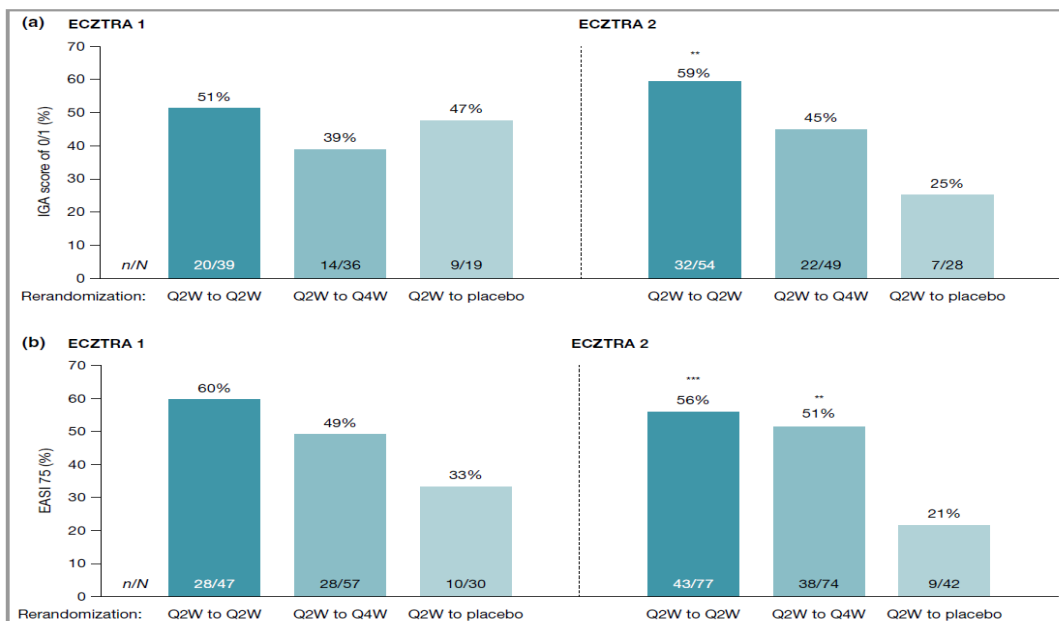
Respecte els pacients que provenien del braç placebo: un 79,1% dels que van passar a rebre upadacitinib 15mg i un 84,7% dels que van passar a rebre upadacitinib 30 mg assolien un EASI75 a la setmana 52, un 56,9% i un 65,5% assolien l'vIGA-DA 0 o 1 i un 61,3% i un 70,7% assolien una millora d'almenys 4 punts en el WP – NRS, respectivament.(26)

En els estudis de **tralokinumab** en monoteràpia, les variables secundàries clau destacades incloïen el control del prurit i el canvi mig de la puntuació del qüestionari DLQI a la setmana 16, en què tralokinumab va ser superior a placebo de forma estadísticament significativa. El benefici del tractament en relació al control del prurit es va fer evident ja en la setmana 1, mentre que sobre el DLQI en la setmana 2. En l'estudi en combinació, tralokinumab també va mostrar superioritat en les variables secundàries clau en la setmana 16. A la setmana 15 – 16, un 50% menys de pacients tractats amb tralokinumab usaven tractament tòpic comparat amb placebo i un 55,3% dels pacients tractats amb tralokinumab no n'usaven o n'usaven en baixes quantitats.(12,27,28)

Quant a les dades a més llarg termini, dels 550 pacients de l'estudi ECZTRA 1 que van completar la fase inicial en el braç tralokinumab, 185 van ser aleatoritzats a tralokinumab Q2W (cada 2 setmanes) o Q4W (cada 4 setmanes) o placebo. Dels 179 pacients del braç placebo que van completar la fase inicial, 29 van continuar tractament amb placebo posteriorment. Al l'estudi ECZTRA 2, dels 558 pacients del braç actiu que van completar la fase inicial, 227 van ser aleatoritzats a la fase de manteniment. En el braç placebo, dels 179 que van completar les 16 setmanes, 31 pacients van seguir en les setmanes

posteriors. (12) Els resultats de la fase de manteniment es mostren a la figura 2. (27)

Figura 2: Manteniment de la resposta en IGA 0 o 1 i EASI75% a les 52 setmanes, en pacients responsius a la setmana 16 en els estudis ECZTRA 1 i 2:



A: manteniment de la resposta IGA 0 o 1 a les 52 setmanes. B manteniment de la resposta EASI 75% a les 52 setmanes. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. (el % indica el % de millora a l'escala). vIGA - DA: *validated Investigator Global Assessment per la DA*. Q2W: cada dues setmanes. Q4W: cada 4 setmanes. ** $p < 0,01$ vs. Placebo *** $p < 0,001$ vs. Placebo.

Cinc-cents sis pacients de l'estudi ECZTRA 1 van passar a la fase oberta de tractament amb tralokinumab Q2W (360 pacients no responsius durant la fase inicial del braç de tralokinumab i 146 del braç placebo). En relació al tractament previ, un 20,8% dels pacients no responsius provinents del braç tralokinumab van assolir un vIGA – DA 0 o 1 a la setmana 52 respecte un 32,9% dels pacients no responsius provinents del braç placebo. A l'estudi ECZTRA2, 471 pacients van passar a la fase oberta amb tralokinumab (326 provinents del braç tralokinumab i 145 provinents del braç placebo). Un 19,3% dels pacients provinents del braç actiu van assolir un IGA 0 o 1 a la setmana 52 respecte un 29,7% provinents del braç placebo. (12)

En l'estudi ECZTRA3, a la setmana 16, 141 pacients tractats amb tralokinumab assolien resposta per una o ambdues de les variables primàries. D'aquests, 134 van ser aleatoritzats a rebre tralokinumab Q2W o tralokinumab Q4W en combinació amb tractament tòpic, si era necessari. A la setmana 32, un 89,6% i un 77,6% dels pacients tractats amb tralokinumab Q2W i Q4W i sense tractament de rescat mantenien la resposta de vIGA – DA 0 o 1, i un 92,5% i un 90,8% mantenien la resposta en EASI75, respectivament. El manteniment de les respostes no es va associar a un major ús de tractament tòpic. El percentatge de pacients amb un EASI90 entre els pacients responsius va augmentar del 60% a la setmana 16, fins al 72,5% en el braç tractat Q2W i fins a un 63,8% dels pacients tractats Q4W, a les 32 setmanes.(12,28)

D'entre els pacients no responsius a les 16 setmanes i que van mantenir el tractament amb tralokinumab Q2W, un 30,5% i un 55,8% van assolir l'vIGA – DA 0 o 1 i l'EASI75 a la setmana 32. Pel que fa al DLQI, els resultats obtinguts a la setmana 16 es mantenien a la setmana 32.(12,28)

Taula 13. Variables secundàries destacades i comunes en els estudis en monoteràpia.

Estudi	Braç de tractament	Temps	WP o PP NRS	EASI 90	DLQI
			≥ 4 punts ; % de pacients, Diferència (IC95%), p	% ; diferència (IC95%), p	Canvi respecte la basal Diferència (IC95%), p
JADE MONO-1	Abrocitinib 100 mg / dia	12 setm	37,7 22,5 (10,3 ; 34,8) °	19 13,3 (5,4 ; 21,2), NA	-7,0 (-8,1 ; -5,8)± -2,8 (-4,8 ; 0,8), NA
	Abrocitinib 200 mg / dia		57,2 41,7 (29,6 ; 53,9) °	39 33,4 (24,3 ; 42,5), NA	-9,1 (-10,3 ; -8,0)± -4,9 (-6,9 ; -2,9), NA
	Placebo		15,3 - Ref	5- Ref	-4,2 (-5,9 ; -2,5) – Ref±
JADE MONO-2	Abrocitinib 100 mg / dia		45,2 33,7 (22,8 ; 44,7) °	23,9 20,1 (11,9 ; 28,3), NA	-8,3 (-9,3 ; -7,3)± -4,4 (-6,2 ; -2,7), NA
	Abrocitinib 200 mg / dia		55,3 43,9 (32,9 ; 55,0) °	37,7 33,5 (24,6 ; 42,5), NA	-9,8 (-10,7 ; -8,8)± -5,9 (-7,7 ; -4,2), NA
	Placebo		11,5 - Ref	3,9 – Ref	-3,9 (-5,3 ; -2,4) – Ref±
BREEZE-AD1 †	Baricitinib 2 mg/dia	16 setm	12,0 NC p = 0,169	10,6 NC, °	
	Baricitinib 4 mg/dia		21,5 NC °	16,0 NC, °	
	Placebo		7,2 - Ref	4,8 - Ref	
BREEZE-AD2 †	Baricitinib 2 mg/dia		15,1 NC, °	8,9 NC, °	
	Baricitinib 4 mg/dia		18,7 NC °	13,0 NC, °	
	Placebo		4,7– Ref	2,5 - Ref	
MEASURE UP1	Upadacitinib 15 mg / dia	16 setm	52,2 40,5 (33,5 ; 47,5) °	53,1 45,1 (38,6 ; 51,7), °	
	Upadacitinib 30 mg / dia		60,0 48,2 (41,3 ; 55,0) °	65,8 57,8 (51,5 ; 64,1), °	
	Placebo		11,8 - Ref	8,1 - Ref	
MEASURE UP2	Upadacitinib 15 mg / dia		41,9 32,6 (25,8 ; 39,4) °	42,4 36,9 (30,6 ; 43,3), °	
	Upadacitinib 30 mg / dia		59,6 50,4 (43,8 ; 57,1) °	58,5 53,1 (46,7 ; 59,4), °	
	Placebo		9,1 – Ref	5,4 - Ref	
ECZTRA 1	Tralokinumab 300 mg / 2 setm	16 setm	20,0 9,7 (4,4 ; 14,6), °	14,5 10,3 (6,4 ; 14,1), NA	-7,1 (0,31); -2,1 (-3,4 ; -0,8) °
	Placebo		10,3% - Ref	4,1– Ref	-5,0 (0,59); – Ref
ECZTRA 2	Tralokinumab 300 mg / 2 setm		25,0 15,6 (10,3 ; 20,9) °	18,3 12,7 (8,3 ; 17,0), NA	-8,8 (0,30); -3,9 (-5,2 ; -2,6) °
	Placebo		9,5% - Ref	5,5 - Ref	-4,9 (0,60); - Ref

Els resultats s'expressen com a canvi mig o mitjana de mínims quadrats i (IC95%) o (DE). L'ombrejat beix indica les variables ajustades i el blau les variables no ajustades. El nombre total de pacients pot variar en el càlcul de les diferents variables dins d'un mateix estudi. °Totes les variables ajustades van ser estadísticament significatives (actiu vs. placebo) excepte en el control del prurit, per baricitinib 2mg a l'estudi BREEZE AD 1. †Els resultats corresponen als pacients de ≥ 18 anys. *No es presenten els resultats pel braç de baricitinib 1mg en els estudis BREEZE – AD1 i 2 atès que no s'ha comercialitzat aquesta dosi. DE: desviació estàndard. DLQI: *Dermatology Life Quality Index*. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. EASI75: Millora d'almenys el 75% de l'escala EASI. N: nombre de pacients. NA: no aplica. NC: no conegut. Setm: setmana. WP NRS o PP NRS: *Worst Pruritus o Peak Pruritus Numerical Range Scale*. Ref: referència. VIGA – DA: Escala validada *Investigator Global Assessment* per dermatitis atòpica.

Població adolescent:

Tant els estudis d'abrocitinib com upadacitinib inclouen pacients adolescents. Únicament upadacitinib està indicat en aquesta població, per la qual cosa només es presenten les dades en relació a upadacitinib.

La taula següent mostra els principals resultats per la població adolescent durant la fase inicial, de manera agregada pels estudis MEASURE UP-1 i 2.

Taula 14. Resultats dels estudis MEASURE UP1 i 2 en població adolescent.

Estudi	Braç	EASI 75 % de pacients Diferència (IC95%)	IGA 0 o 1 % de pacients amb millora Diferència (IC95%), p	SCORAD N pac avaluats. Canvi mig respecte la basal, Diferència (IC95%), p	EASI % de pacients Diferència (IC95%)						
					Setmana 16	Setmana 16	Setmana 16	Setmana 2		Setmana 16	
								75%	90%	100%	
MEASURE UP-1 i 2	Upadacitinib 15 mg / dia n = 75	69,3 58,5 (46,1 ; 70,9) **	40,0 34,5 (22,6 ; 46,3) **	N=68 -61,2 -32,8 (-43,0 ; -22,6)**	34,7 32,0 (20,9 ; 43,1)**	44,0 42,4 (30,9 ; 54,0)**	10,7 10,6 (3,8 ; 17,5) **				
	Upadacitinib 30 mg / dia n = 77	79,6 68,8 (57,5 ; 80,0) **	66,3 61,0 (49,8 ; 72,1) **	N=63 -76,6 -48,2 (-58,8 ; -37,9)**	50,6 48,0 (36,4 ; 59,5) **	69,7 68,2 (57,85 ; 78,5)**	26,1 25,9 (16,7 ; 35,0)**				
	Placebo n = 76	10,3 - Ref	5,3 - Ref	N=32 -28,4 - Ref	2,6 - Ref	1,5 - Ref	0 - Ref				

L'ombregat beix indica els resultats de les variables ajustades. EASI: *Eczema Area and Severity Score*. (el % indica la millora a l'escala). IC95: interval de confiança 95%. IGA: *Investigator Global Assessment* Ref: referència. N: nombre. SCORAD: *Scoring of Atopic Dermatitis* ** valor de p < 0,001

Igual que en els adults, s'observa un benefici del tractament actiu dosi dependent. Les últimes dades disponibles (fins a 52 setmanes) mostren que el benefici es manté a llarg termini.(3)

Les dades en pacients adolescents de l'estudi AD-UP no estan disponibles de forma separada per aquesta població. L'estudi AD-UP va incloure 116 pacients adolescents però es preveu la realització d'un subestudi amb 180 pacients adolescents en total, que proporcionarà informació addicional de seguretat i eficàcia. (25)

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Abrocitinib

Esdeveniments adversos

La fitxa tècnica descriu com a reaccions adverses (RA) molts freqüents ($\geq 1/10$) les nàusees i com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) les infeccions per herpes simple i herpes zòster, la cefalea, el mareig, els vòmits, el dolor abdominal superior, l'acne i l'augment de creatina fosfoquinasa (CPK).(19)

Durant el desenvolupament clínic, un total de 3856 pacients amb DA han estat exposats a abrocitinib en un estudi de fase IIb de recerca de dosi i fase III (pivots, JADE EXTEND i JADE REGIMEN). Vuit-cents vuitanta cinc han estat exposats a la dosi de 100mg i 1971 a la dosi de 200mg. La mediana de durada del tractament (Q1-Q3) ha estat de 244 dies (127, 0 – 323,0) i de 88 dies (85,0 – 276,0), respectivament. Un 46,4% dels pacients tractats amb abrocitinib han estat exposats a > 48 setmanes de tractament. Tres-cents seixanta quatre pacients eren adolescents i 145 eren > 65 anys. La taula 15 mostra els principals resultats de seguretat tenint en compte els estudis pivot i l'estudi de fase IIb, amb un seguiment de 12 setmanes.(29)

Taula 15. Principals resultats de seguretat en el desenvolupament clínic d'abrocitinib (29)

Nombre de pacients [n (%)]	Placebo n= 342	Abrocitinib 100mg n = 608	Abrocitinib 200mg n = 590	Total abrocitinib. n = 1198
Qualsevol EATE	188 (55,0)	371 (61,0)	403 (68,3)	774 (64,6)
EATE més freqüents (>10% en qualsevol braç)				
Infeccions i infestacions	90 (26,3)	214 (35,2)	204 (34,6)	418 (34,9)
Nasofaringitis	27 (7,9)	75 (12,3)	51 (8,6)	126 (10,5)
Trastorns gastrointestinals	27 (7,9)	78 (12,8)	125 (22,9)	213 (17,8)
Nàusees	7 (2,0)	37 (6,1)	86 (14,6)	123 (10,3)
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	59 (17,3)	94 (15,5)	89 (15,1)	183 (15,3)
Dermatitis atòpica	37 (10,8)	45 (7,4)	24 (4,1)	69 (5,8)
Alteracions del sistema nerviós	21 (6,1)	62 (10,2)	67 (11,4)	129 (10,8)
EATE relacionat amb el tractament	63 (18,4)	142 (23,4)	201 (34,1)	343 (28,6)
EATEG	11 (3,2)	19 (3,1)	11 (1,9)	30 (2,5)
EATEG relacionat amb el tractament	3 (0,9)	7 (1,2)	2 (0,3)	9 (0,8)
EATE que porta a l'aturada del tractament	3 (0,9)	6 (1,0)	1 (0,2)	7 (0,6)
EATE que porta a la reducció de dosi o discontinuació temporal del tractament	14 (4,1)	28 (4,6)	27 (4,6)	55 (4,6)

EATEG: esdeveniment advers tractament emergent greu; EATE: esdeveniment advers tractament emergent. N: nombre.

En els estudis en monoteràpia, els EA més freqüents per d'abrocitinib van ser les nàusees i la nasofaringitis. En el braç placebo, la dermatitis atòpica va ser el EA més freqüent (17% i 15,4%, respectivament). (20,21)

En l'estudi JADE COMPARE, les nàusees i la nasofaringitis també van ser els EA més freqüents en els braços d'abrocitinib. En el braç de dupilumab, els EA més freqüents van ser la nasofaringitis (9,5%) i la conjuntivitis (6,2%). Els pacients tractats amb abrocitinib tenien més risc d'experimentar nàusees, herpes simple, acne i herpes zòster, mentre que els pacients tractats amb dupilumab tenien més risc de conjuntivitis. (22,29)

Si es té en compte tota la població amb DA exposada (incloent els estudis JADE EXTEND i JADE REGIMEN), el perfil de seguretat d'abrocitinib és igual que en la població anterior. Només es va identificar el dolor abdominal superior com a EA addicional. (29)

Els pacients d'edat avançada (≥ 65 anys) mostren una freqüència major de discontinuacions del tractament per EA respecte els adolescents. Els EA més freqüents van ser les alteracions de laboratori i l'alteració de la pell i teixit subcutani. Aquest subgrup de pacients tenien un risc major de desenvolupar infeccions no greus per herpes zòster, tot i que no greus. La majoria de pacients amb EA de tipus cardiovascular o neoplàsies tenien > 60 anys. Només els pacients de ≥ 65 anys van complir el criteri de discontinuació associat a limfopènia. (29)

Esdeveniments adversos d'interès (EAEI)

Taula 16. Incidència acumulada (esdeveniments / 100 pacients - any) d'EAEI en els estudis de fase III (29)

IR (IC95%)	Abrocitinib 100mg	Abrocitinib 200mg	Total abrocitinib
Infeccions greus	2,65 (1,55 ; 4,25)	2,3 (1,49 ; 3,47)	2,46 (1,76 ; 3,33)
Herpes zòster (totes)	2,04 (1,09 ; 3,49)	4,34 (3,15 ; 5,82)	3,45 (2,61 ; 4,47)
Èczema herpètic	2,34 (1,31 ; 3,86)	0,78 (0,34 ; 1,53)	1,38 (0,87 ; 2,06)
Neoplàsies (exclòs el CPNM)	0,15 (0,0 ; 0,87)	0,29 (0,06 ; 0,85)	0,24 (0,17 ; 0,86)
CPNM	0,47 (0,10 ; 1,36)	0,39 (0,11 ; 0,99)	0,42 (0,17 ; 0,86)
Esdeveniment major CV	0,15 (0,0 ; 0,86)	0,19 (0,02 ; 0,70)	0,18 (0,04 ; 0,52)
Embolisme pulmonar	0 (0,0 ; 0,57)	0,29 (0,06 ; 0,85)	0,18 (0,04 ; 0,52)
TVP	0 (0,0 ; 0,57)	0,19 (0,02 ; 0,70)	0,12 (0,01 ; 0,43)

CPNM: càncer de pell no melanoma. CV: cardiovascular. IC interval de confiança. IR = de l'anglès "Incidence Rate". N = nombre. TVP: trombosi venosa profunda

Altres EAEI a destacar van ser les reaccions d'hipersensibilitat (un cas de xoc anafilàctic no relacionat amb abrocitinib, altres casos d'inflamació i edema dels ulls i les parpelles), trastorns gastrointestinals (GI) (3 pacients amb perforació GI superior que en un dels casos va ser greu i va suposar la interrupció del tractament) i augment de pes. (29)

Alteracions analítiques destacades

Alteracions hematològiques: Es va observar un efecte dosi dependent sobre els nivells de neutròfils, plaquetes i limfòcits i van ocórrer 3 casos de pancitopènia en els braços d'abrocitinib que van requerir la interrupció del tractament. Es van observar reduccions, dosi dependents, de les plaquetes en els braços d'abrocitinib, amb un nadir a la setmana 4. Posteriorment, la mediana del recompte de plaquetes augmentava i s'estabilitzava a la setmana 12 fins a nivells inferiors als basals. Quatre pacients de > 65 anys van discontinuar el tractament per limfopènia, i en 3 casos la disminució de limfòcits va ocórrer en les primeres setmanes.

Alteracions lipídiques: El colesterol LDL i HDL van incrementar des de la setmana 4 de tractament, de forma dosi dependent.

Altres paràmetres analítics: S'observa un increment dosi dependent dels nivells de la creatinina cinasa (CK) a partir de la setmana 4 que s'estabilitza a la setmana 8. També s'observa un increment dosi dependent de la CPK, sense cap cas de rabdomiòlisi però sí 2 casos de miositis greu.

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

La freqüència d'EA que portessin a l'aturada del tractament va ser lleugerament superior pel braç placebo (0,9% respecte a 0,6%), mentre que l'aturada temporal del tractament per EA va ser similars entres els braços d'abrocitinib i placebo. Els EA van ser principalment per DA en el braç placebo i nàusees i cefalea per abrocitinib. Al llarg de tot el desenvolupament clínic, les principals causes de discontinuació van ser les infeccions, els trastorns analítics i trastorns GI. Els pacients \geq 65 anys van mostrar més discontinuacions per EA. (29)

Morts i esdeveniments adversos greus (EAG)

Es descriuen un total de tres morts no relacionades que van ocórrer en el braç de tractament d'abrocitinib. En una actualització de dades posteriors es van registrar 2 morts addicionals, una de les quals estava relacionada amb el tractament (xoc sèptic).

La incidència d'EAG era similar entre els braços d'abrocitinib i placebo. Els EAG més freqüents a curt termini van ser la pneumònia, l'asma, i la dermatitis atòpica. Cal destacar que els casos de pneumònia van tenir lloc només en els braços de tractament actiu. No s'observa un augment d'EAG en relació a la dosi ni tampoc amb el temps d'exposició.(29)

6.2. Baricitinib

Esdeveniments adversos

La fitxa tècnica descriu com a RA molts freqüents les infeccions del tracte respiratori superior (TRS) i la hipercolesterolèmia, i com a freqüents les infeccions per herpes simple i herpes zòster, la gastroenteritis, la infecció del tracte urinari (ITU), la pneumònia, la trombocitosi, la cefalea, les nàusees, el dolor abdominal superior, l'augment d'alanina transaminasa (ALT), l'erupció cutània, l'acne i l'augment de CPK. (17)

Baricitinib està autoritzat pel tractament de l'artritis reumatoide (AR). En l'experiència post-

comercialització s'ha detectat la inflamació facial, la pneumònia, la urticària, l'erupció cutània, el tromboembolisme venós profund (TVP) i l'embolisme pulmonar (EP).(9)

Un total de 2531 pacients amb DA han estat exposats a alguna dosi de baricitinib. Per 1106 pacients, l'exposició ha estat > 52 setmanes. Es diferencien dos períodes:

- Període controlat amb placebo de 16 setmanes: inclou l'estudi de recerca de dosi de fase II (estudi JAHG), estudis pivot (BREEZE – AD1, 2 i 7), l'estudi de suport BREEZE –AD 4.

- Període d'extensió: comparació entre les dosis de baricitinib 2mg i 4 mg a llarg termini. Inclou els estudis anteriors i l'estudi d'extensió BREEZE –AD 3. (9)

Es va observar un percentatge major d'EA en els braços baricitinib en el període controlat amb placebo (57% per baricitinib 2mg, 58% per baricitinib 4 mg i 52% per placebo). En la fase d'extensió, els EA es van incrementar notablement en el braç de baricitinib 4mg (72%) comparat amb la dosi de 2mg (64%). La taula següent mostra un resum dels resultats de seguretat actualitzats. (9)

Taula 17. Principals resultats de seguretat en el desenvolupament clínic de baricitinib (dades actualitzades).

IR (PA)	Període controlat amb placebo – 16 setmanes						Període d'extensió			
	Placebo		Baricitinib 2mg		Baricitinib 4mg		Baricitinib 2 mg		Baricitinib 4 mg	
	Mono	CT	Mono	CT	Mono	CT	Mono	CT	Mono	CT
EATE	347,8 (45,1)	260,5 (106,7)	386,1 (27,2)	329,6 (79,5)	332,7 (32,2)	346,8 (59,7)	273,8 (43,1)	214,1 (158,3)	237,6 (56,0)	200,1 (185,9)
EAG	9,7 (61,7)	9,6 (156,5)	2,3 (42,8)	6,9 (131,2)	3,9 (50,8)	12,0 (99,6)	2,2 (91,4)	4,2 (359,0)	6,6 (121,4)	8,0 (426,7)
Discontinuació permanent del tractament per EA o mort	4,8 (61,9)	6,3 (158,0)	2,3 (42,8)	6,9 (131,0)	3,9 (50,8)	13,0 (100,3)	2,2 (91,7)	4,4 (359,9)	3,3 (122,5)	5,3 (435,6)
Discontinuació permanent de l'estudi per EA o mort	1,6 (62,0)	4,4 (158,2)	2,3 (42,8)	6,9 (131,1)	2,0 (50,9)	10,8 (100,5)	2,2 (91,7)	4,4 (360,0)	3,3 (122,5)	5,3 (435,6)

CT: corticoides tòpics. EATE: esdeveniment advers tractament emergent. EAG: esdeveniment advers greu. IR: de l'anglès "Incidence Rate". Mono: monoteràpia, N = nombre. IR (PA): Incidència per pacient –any.

Els EA més freqüents van ser les infeccions, els trastorns de la pell i del teixit subcutani, alteracions analítiques, trastorns GI i del sistema nerviós. La dosi de 4mg sembla presentar una pitjor tolerància. No s'observen diferències clínicament significatives entre el tractament en monoteràpia i el tractament combinat amb CT. No obstant, alguns EA van ser més freqüents en el tractament amb CT (trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu, alteracions psiquiàtriques, trastorns oculars, i neoplàsies) i d'altres van ser més freqüents en la monoteràpia (trastorns nutricionals i del metabolisme, alteracions vasculares, trastorns GI, trastorns del sistema nerviós, alteracions generals).

Els EA més freqüents per baricitinib respecte de placebo en el període inicial van ser: cefalea, increment de la CPK, infecció del TRS, herpes oral i infecció per herpes simple i dolor abdominal superior. En el període d'extensió, les infeccions del TRS, la bronquitis, l'herpes oral i la infecció per herpes simple, la diarrea, l'increment de CPK, la fol·liculitis i l'increment de les transaminases van ocórrer més freqüentment per la dosi de 4mg de baricitinib. (9)

Esdeveniments adversos d'interès (EAEI)

Els EAEI s'han seleccionat en base al perfil de seguretat conegut de baricitinib en la AR. La majoria són esperables atès el mecanisme d'acció del fàrmac. S'inclouen: infeccions (greus i oportunistes), alteracions hematològiques, increment de lípids, esdeveniments CV majors, tromboembolisme venós, tromboembolisme arterial (TEA), increment de la CPK i símptomes musculars relacionats, càncer de pell no melanoma i altres neoplàsies, alteració del perfil hepàtic i la funció renal, perforació GI, depressió

i risc de suïcidi i reaccions d'hipersensibilitat i fotosensibilitat.

En els estudis de DA no s'ha detectat esdeveniments CV majors, ni TEA ni perforació GI.

Infeccions: en general no s'observen diferències en relació a la dosi ni a l'ús combinat amb CT, però, sí es van observar més infeccions oportunistes amb el tractament amb CT. Les infeccions per herpes simple i l'herpes oral responen a la major incidència d'infeccions per baricitinib.

Alteracions analítiques, dosi dependents, hematològiques del perfil lipídic, la CPK i enzims hepàtics. S'observa una disminució en els nivells de neutròfils i l'hemoglobina i un increment en les plaquetes. La trombocitosi va ocórrer en un 3,5% per placebo, un 9,3% per baricitinib 2mg i un 12,8% per baricitinib 4mg. Per la dosi de 4mg també es va evidenciar un augment de neutròfils i una disminució de limfòcits. Es va observar un increment de la mitjana de colesterol total, del colesterol LDL i del colesterol HDL. Es van evidenciar canvis clínicament rellevants en els nivells de triglicèrids en alguns pacients. L'increment de la CPK es va observar a les 4 - 8 setmanes i es va mantenir estable a un nivell superior al basal des d'aleshores. Es van evidenciar tres casos de miàlgia per baricitinib 4 mg, dos d'ells presentaven elevació de la CPK. L'elevació de les transaminases hepàtiques va ser, en general, transitòria i asimptomàtica. Es va reportar un cas de fallida hepàtica en un pacient amb factors de risc i 5 casos d'interrupció del tractament que es van relacionar amb el tractament.

Quant als esdeveniments trombòtics, es van reportar 2 casos d'EP per baricitinib, un amb la dosi de 4mg i un altre amb la de 2mg. Un tercer cas de tromboembolisme (trombosi venosa perifèrica) va ocórrer amb baricitinib 2mg.

En el període inicial, es van descriure 2 casos de neoplàsies malignes en el braç placebo i, en el període d'extensió amb baricitinib, 4 casos de càncer de pell no melanoma. (9)

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

En el període d'extensió, un 5,0% dels pacients tractats amb baricitinib 4 mg va aturar permanentment el tractament respecte de 2,4% pacients en el braç de baricitinib 2 mg. La principal causa de discontinuació va ser la DA, amb una incidència similar en el tractament amb monoteràpia i el tractament combinat amb CT. Les discontinuacions temporals també van ser majors per la dosi de 4mg respecte la de 2mg. Les principals causes van ser les infeccions i les alteracions analítiques. (9)

Morts i esdeveniments adversos greus (EAG)

Es va descriure una mort per sagnat GI en un pacient tractat inicialment amb baricitinib 1mg i que a l'estudi BREEZE- AD3 va rebre la dosi de 2mg. El pacient presentava factors de risc basal que podrien explicar aquest EA.

Es va observar un percentatge major d'EAG en el braç placebo (2,9% respecte de 1,6% per baricitinib 2mg i 1,8% per baricitinib 4 mg) en el període inicial. En la fase d'extensió, els EAG es van incrementar notablement en el braç de baricitinib 4mg comparat amb la dosi de 2mg. La freqüència d'EAG és major per el tractament amb CT i s'observen diferències numèriques entre la dosi de 2 i 4mg de baricitinib, essent majors per la dosi de 4mg. Els EAG més freqüents van ser els relacionats amb la pell i el teixit subcutani i les infeccions. El principal EAG en tots els grups va ser la DA. En relació a les infeccions, aquestes semblen ser més greus en el tractament combinat i es van reportar més infeccions greus cutànies per la dosi de 4mg respecte la de 2mg. Van tenir lloc 2 casos d'erupció tòxica cutània relacionades amb el tractament amb baricitinib 4mg i que van requerir la seva aturada. (9)

6.3. Upadacitinib

Esdeveniments adversos

La fitxa tècnica descriu com a RA molt freqüents les infeccions respiratòries de les vies altes i l'acne, i com a freqüents la bronquitis, l'herpes zòster, l'herpes simple, la fol·liculitis, la grip, l'anèmia, la neutropènia, la hipercolesterolèmia, la tos, el dolor abdominal, les nàusees, la urticària, la fatiga, la pirèxia, l'augment de CPK sanguínia, l'augment de transaminases, l'augment de pes i la cefalea. (18)

Upadacitinib està autoritzat per l'AR, l'artritis psoriàsica i l'espondilitis anquilosant a la dosi de 15mg. En l'experiència post-comercialització, els principals EA reportats han estat els trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu, i la pneumònia ha estat la infecció greu més reportada.

La seguretat d'upadacitinib en la DA prové de tres estudis pivot, un estudi de fase IIb i un estudi realitzat a Japó (aquest últim no es tindrà en compte en aquest informe). Es diferencien dos períodes: un període d'avaluació controlat amb placebo, de 16 setmanes de durada i que inclou les dades inicials dels estudis pivot i l'estudi de fase IIb; i una avaluació de l'exposició a llarg termini que inclou els estudis pivot amb les dades de més seguiment. S'ha inclòs un total de 1239 pacients per a la dosi d'upadacitinib 15mg i 1246 pacients per a la dosi d'upadacitinib 30mg. D'aquests, 167 i 166 eren adolescents, respectivament. Un 63,8% i un 66,3% de pacients de la població global van estar exposats a \geq 52 setmanes per la dosi de 15 i 30mg d'upadacitinib respectivament. (3)

Taula 18. Principals resultats de seguretat en període controlat amb placebo (població global, 16 setmanes) (3)

Nombre de pacients [n (%)]	Placebo n= 902	Upadacitinib 15mg n = 899	Upadacitinib 30mg n = 906
Qualsevol EATE	528 (58,5)	574 (63,8)	630 (69,5)
EATE més freqüents (>5% en qualsevol braç)			
Acne	20 (2,2)	86 (9,6)	137 (15,1)
Nasofaringitis	64 (7,1)	79 (8,8)	94 (10,4)
Infecció del TRS	58 (6,4)	70 (7,8)	83 (9,2)
Cefalea	39 (4,3)	50 (5,6)	57 (6,3)
Increment de la CPK	21 (2,3)	41 (4,6)	50 (5,5)
Herpes oral	9 (1,0)	23 (2,6)	47 (5,2)
Dermatitis atòpica	74 (8,2)	31 (3,4)	14 (1,5)
EATE relacionat amb el tractament	185 (20,5)	298 (33,1)	367 (40,5)
EATEG	26 (2,9)	19 (2,1)	19 (2,1)
EATE que porta a la discontinuació del tractament	34 (3,8)	21 (2,3)	26 (2,9)

CPK: creatinina fosfoquinasa. EATEG: esdeveniment advers tractament emergent greu; EATE: esdeveniment advers tractament emergent. GI: gastrointestinal. N: nombre. TRS: tracte respiratori superior.

En els estudis de DA, els EATE més freqüents per upadacitinib en la població global van ser les infeccions, els trastorns GI, les anomalies analítiques i els trastorns de la pell i del teixit subcutani. Aquests també van ser els EA més freqüents en els adolescents juntament amb els trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics. Els EA més freqüents pel braç placebo van ser les infeccions i els trastorns de la pell i teixit subcutani. Els EATE possiblement relacionats amb upadacitinib van ser: acne, increment de les CPK, cefalea, nasofaringitis, neutropènia, herpes oral i infecció del TRS.

En la població adolescent, s'observa un major nombre d'EATE per upadacitinib (64,9% amb 15mg i 72,8% amb 30mg) respecte de placebo (46,1%), d'EATE relacionats (30,7%, 35,1% i 12,2% per upadacitinib 15mg, upadacitinib 30mg i placebo, respectivament), i també d'EATE greus (7,9% per upadacitinib 15mg, cap per upadacitinib 30mg i 2,6% per placebo).

Les dades a llarg termini mostren un nombre major d'EATE, d'EATE greus i EATE que porten a la discontinuació del tractament per upadacitinib 30mg. Els EATE són similars als del període inicial i destaquen les infeccions per herpes simple i herpes zòster entre els possiblement relacionats amb upadacitinib.

El perfil de seguretat en la DA és similar al reportat per la RA, però s'han identificat 7 EA addicionals no descrits anteriorment: la fol·liculitis i la infecció per virus *influenza*, l'anèmia, el dolor abdominal, la fatiga, la urticària i la cefalea. També s'ha proposat canvis en la freqüència d'alguns EA ja inclosos en el perfil de seguretat d'upadacitinib.(3)

Esdeveniments adversos d'interès (EAEI)

- Infeccions:

Infeccions greus: la freqüència d'infeccions greus en el període inicial era similar per upadacitinib i placebo i no es va evidenciar cap esdeveniment entre els adolescents. Amb el seguiment a llarg termini, s'observa una freqüència major per upadacitinib 30mg. En general, les discontinuacions per aquest motiu van ser baixes, però majors per upadacitinib 30mg. En relació a l'edat avançada, no s'observa un patró diferent, però la informació és limitada.

L'èczema herpètic va ser la infecció oportunista més freqüent. Es van observar de forma similar per les dues dosis d'upadacitinib al llarg del temps i 4 casos van ser greus. Per altra banda, es van descriure 2 casos de tuberculosi relacionades amb el tractament, un per cada dosi d'upadacitinib. Cap cas va ocórrer en la població adolescent.

Herpes zòster: la incidència d'herpes zòster va ser major per upadacitinib respecte de placebo. La majoria de casos van ser moderats o greus i es van considerar possiblement relacionats amb upadacitinib. Per els adolescents, la incidència va ser major per la dosi de 30mg i cap cas va ocórrer en el braç placebo. El seguiment a llarg termini mostra una major incidència d'herpes zòster per la dosi de 30mg. Es van observar 3 casos greus d'herpes zòster en els braços d'upadacitinib i un va requerir aturar el tractament.

- Neoplàsies: es van identificar 7 casos de càncer de pell no melanoma, 2 casos de limfoma cutani de cèl·lules T i 5 casos de neoplàsies (no càncer de pell no melanoma) en els pacients tractats amb upadacitinib, però cap es va relacionar amb el tractament. Cap neoplàsia va ocórrer en adolescents. El risc de neoplàsies per upadacitinib es considera dins els paràmetres esperables per aquesta població.

- Alteracions analítiques

- Anèmia: en els braços d'upadacitinib, el valor mig d'hemoglobina disminuïa de forma dosi dependent fins la setmana 16 i després incrementava fins a recuperar els valors basals. Els EATE associats a anèmia van ser majors per upadacitinib 30mg i l'anèmia grau 3 només es va observar per aquesta dosi. Un esdeveniment va ser greu i va requerir aturar el tractament. En els adolescents, els resultats són similars, però no es va descriure cap cas greu o que portés a la discontinuació.

- Neutropènia: upadacitinib s'ha relacionat amb una disminució lleugera del recompte de neutròfils que no s'associa a un major risc d'infeccions. La freqüència era major per upadacitinib 30mg. La majoria de casos no van ser greus però en 2 van requerir interrompre el tractament amb upadacitinib 30mg.

- Limfopènia: la freqüència de limfopènia va ser similar per les dues dosis d'upadacitinib, tot i que més casos de limfopènia grau 3 van ocórrer per la dosi de 30mg. Dos casos de limfopènia (upadacitinib 30mg) es van relacionar amb la infecció per herpes zòster i èczema herpètic, respectivament. No es van descriure discontinuacions del tractament. No va ocórrer cap cas en la població adolescent.

- Elevació de la CPK: la mitjana de l'increment en el valor de la CPK, els esdeveniments de grau 3 i els EATE associats a l'elevació de la CPK eren majors per upadacitinib 30mg. La majoria d'esdeveniments eren transitoris i les discontinuacions del tractament van ser infreqüents. En els

adolescents no van ocórrer esdeveniments greus o que comportessin la retirada del tractament. En el braç d'upadacitinib 15mg, es va detectar un cas d'augment de la CPK plasmàtica amb rabdomiòlisi que va requerir ingrés hospitalari. Aquest esdeveniment es va descriure com possiblement relacionat amb el tractament o relacionat amb una etiologia alternativa (ús de moto d'aigua). En l'actualització de dades, es va detectar un nou cas greu d'elevació de la CPK.

- Perfil lipídic: s'observa un increment dosi dependent del colesterol total, el colesterol HDL i el colesterol LDL en els pacients tractats amb upadacitinib.(3)

- Esdeveniments CV majors i altres esdeveniments CV: Un total de 3 esdeveniments CV majors van tenir lloc (1 per la dosi de 30mg – accident cerebrovascular; 2 per la dosi de 15mg – dos casos d'ictus). Els casos descrits van ser greus però cap va tenir un desenllaç fatal. Dos dels casos presentaven múltiples factors de risc CV, mentre que per el tercer cas no es va informar de factors específics.

- Esdeveniments trombòtics: En el desenvolupament clínic només es va identificar un cas d'EP en un pacient de l'estudi de fase II que presentava factors de risc basal. Amb l'actualització de dades es va identificar dos casos d'esdeveniments trombòtics, un per cada dosi d'upadacitinib. Un cas de trombosi venosa profunda (TVP) (upadacitinib 15mg) en un pacient amb antecedents de TVP, i un cas d'EP relacionada amb el diagnòstic de Còvid- 19. Els dos esdeveniments es consideren greus i no relacionats amb el fàrmac d'estudi. No obstant, els dos pacients van discontinuar el tractament.

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

En el període inicial de 16 setmanes, s'observa un major nombre de discontinuacions del tractament per placebo respecte d'upadacitinib. Les principals causes de discontinuació van ser els trastorns de la pell i teixit subcutani i les infeccions. Totes les causes de discontinuació no van ocórrer en més de 2 pacients excepte la DA, que va ser la causa més freqüent de discontinuació.(3)

Morts i esdeveniments adversos greus (EAG)

Els EATE greus van ser més freqüents per la dosi de 30mg. Els més freqüents per upadacitinib van ser la pneumònia, la infecció per coronavirus (upadacitinib 30mg) i la DA (upadacitinib 15mg). La infecció per herpes zòster, l'increment de la CPK i l'asma van ser més freqüents per la dosi de 30mg respecte la de 15mg.

Es van descriure 21 casos d'esdeveniments associats a la Còvid-19 en els pacients tractats amb upadacitinib 30mg i 17 per els tractats amb la dosi de 15 mg. Amb posterioritat a l'anàlisi de seguretat inicial, el nombre de casos va augmentar d'acord amb les tendències d'infecció dels països que participaven als assajos. La incidència va ser major per upadacitinib 30mg respecte la dosi de 15mg. En l'anàlisi inicial es van identificar 2 casos greus de Còvid – 19, un per cada grup de dosificació. Posteriorment es van reportar 4 casos greus addicionals en el braç d'upadacitinib 30mg.

En l'actualització de dades es va identificar un cas de perforació de la còrnia (considerat relacionat amb upadacitinib 30mg). L'esdeveniment no estava resolt en el moment de presentar les dades.

No va ocórrer cap mort en les anàlisis de seguretat principals. Però es van descriure 2 morts, no relacionades amb el fàrmac, en pacients adults tractats amb upadacitinib 30mg en l'estudi de fase II i, amb l'actualització de dades, una mort addicional per la dosi de 30mg per infart de miocardi després de la infecció de la Còvid-19.(3)

6.4. Tralokinumab

Esdeveniments adversos

La fitxa tècnica descriu com a RA molt freqüents les infeccions del tracte respiratori superior i com a freqüents la conjuntivitis, l'eosinofília, la queratitis i les reaccions als llocs d'injecció. (6)

Les dades de seguretat en la DA provenen principalment de 5 assajos clínics complerts que inclouen els tres estudis pivot i dos estudis de fase II (D2213C00001 i ECZTRA5). Un total de 1991 pacients ha estat exposat a tralokinumab per aquesta indicació, el 40,5% durant ≥ 52 setmanes.(12)

Taula 19. Principals resultats de seguretat per tralokinumab

N (%)	Període inicial – 16 setmanes		Període de manteniment			
			Responsius a tralokinumab			Responsius a placebo
	Tralokinumab Q2W n = 1605	Placebo n = 680	Tralokinumab Q2W n = 159	Tralokinumab Q4W n = 165	Placebo n = 81	Placebo n = 60
EA	1080 (65,7)	449 (67,2)	116 (73,0)	109 (66,1)	57 (70,4)	34 (56,7)
EAG	37 (2,1)	18(2,8)	1 (0,6)	6 (3,6)	0	1 (1,7)
Discontinuació permanent del tractament per EA	38 (2,3)	20 (2,8)	3 (1,9)	2 (1,2)	0	0

EATE: esdeveniment advers tractament emergent. EAG: esdeveniment advers greu. N = nombre. Q2W: cada dues setmanes. Q4W: cada 4 setmanes.

Els EA més freqüents per el braç tralokinumab respecte de placebo en els dos períodes van ser les infeccions víriques del tracte respiratori superior, les infeccions del tracte respiratori superior, la conjuntivitis, la cefalea, les reaccions al lloc d'injecció i en el període de manteniment també la bronquitis i les infeccions pel virus *influenza*.

S'observa una relació dosi-dependent (Q2W > Q4W > placebo) per alguns EA com la conjuntivitis, l'eritema en el punt d'injecció i la infecció del tracte respiratori, però no per la infecció vírica del tracte respiratori. Els resultats de seguretat de la fase de manteniment pels pacients que van mantenir el tractament amb tralokinumab Q2W semblen similars o menors als de la fase inicial.

La incidència d'anticossos anti-fàrmac pels pacients que van rebre tralokinumab fins a 52 setmanes va ser de 4,6%. Un 0,9% van ser persistents i un 1,0% eren neutralitzants.(12)

Esdeveniments adversos d'interès (EAEI) i altres esdeveniments adversos destacats.

Els trastorns oculars i la conjuntivitis són EAEI que van ocórrer més freqüentment en el braç de tralokinumab respecte de placebo en els 5 estudis de DA, durant el període inicial de 16 setmanes (7,9% vs. 3,4% i 7,5% vs. 3,2%, respectivament). En general, la conjuntivitis va ser més freqüent en les formes greus de DA respecte les moderades. La majoria de casos es van resoldre en el període de tractament. Un 0,5% dels pacients tractats amb tralokinumab va presentar queratitis en el període inicial. La meitat es van considerar queratoconjuntivitis i cap va requerir aturar el tractament. La conjuntivitis es va relacionar amb el tractament amb tralokinumab però no amb el temps de tractament.

Les infeccions de la pell que requerissin de tractament sistèmic i l'èczema herpètic (ambdós EASI) van ser més freqüents en el braç placebo (5,5% i 0,3%) respecte de tralokinumab (2,6% i 0,3%) en el període inicial. En tot el període, només es va descriure una interrupció permanent del tractament.

En el període inicial es va observar una menor incidència per tralokinumab d'infeccions, infeccions greus, infeccions que requerissin tractament i d'infeccions oportunistes, mentre que presentava un major nombre de casos d'eosinofília clínicament rellevant.

Les reaccions al lloc d'injecció van ser majors per tralokinumab (7,2%) respecte de placebo (3,0%) la majoria no van ser greus i < 1% van conduir a la discontinuació de tralokinumab. El 75% de les reaccions va tenir una durada entre 1 i 5 dies.

Durant tot el període d'estudi es van descriure 31 neoplàsies, 24 per tralokinumab i 7 per el braç placebo. La majoria van ser neoplàsies malignes de la pell o no especificades (exclòs melanoma).

Es van descriure 12 esdeveniments CV (9 en el braç tralokinumab i 3 en el braç placebo). Atès que l'exposició era major per tralokinumab que per placebo, es considera que la incidència i freqüència era similar en els dos grups. S'ha descrit una mort en el braç de tralokinumab per infart de miocardi.(12)

Alteracions analítiques destacades

Hematològiques: Un major nombre de pacients tractats amb tralokinumab va experimentar un increment d'eosinòfils en comparació al braç placebo. El perfil de seguretat dels pacients amb eosinofília és comparable al de la població global.

Hepatobiliars: tralokinumab mostrava un major nombre de casos d'alteracions hepatobiliars respecte de placebo (1,0% vs. 0,4%), els més freqüents van ser la hiperbilirubinèmia i l'esteatosi hepàtica. Un pacient en el braç de tralokinumab va experimentar una fallida aguda hepàtica (EAG). (12)

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

En el període inicial, el percentatge de pacients que va discontinuar al tractament va ser similar per tralokinumab i placebo (2,3% vs. 2,8%). La causa més freqüent va ser la DA. La majoria de casos van ocórrer en els primers mesos (1 – 2 mesos) i van ser més freqüent en el braç placebo. Altres causes de discontinuació van ser l'eosinofília, les reaccions en el lloc d'injecció que van passar en els 1-3 primers mesos, i la conjuntivitis, que va ocórrer en el primer mes. (12)

Morts i esdeveniments adversos greus (EAG)

En la fase inicial del tractament, el braç placebo mostra un major percentatge d'EAG respecte a tralokinumab. L'EAG més freqüent va ser en relació als trastorns de la pell i teixit subcutani que va ocórrer amb una incidència similar per el braç actiu i placebo. El més freqüent per tralokinumab va ser la DA, que va ser reportat en els primers 2 mesos de tractament. Van ocórrer 2 casos de dermatitis exfoliativa generalitzada en el braç de tralokinumab respecte a 1 cas en el braç placebo.

Van ocórrer 2 morts durant els estudis de tralokinumab i 3 morts posteriors als estudis: una mort per causa desconeguda però possiblement secundària a un esdeveniment cardíac, un cas per xoc sèptic i fallida respiratòria, una mort per xoc sèptic amb pneumònia, una mort per infart de miocardi i una mort per carcinoma de cèl·lules escatoses metastàtic.(12)

6.5. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Taula 20. Contraindicacions, precaucions i interaccions.

Abrocitinib (19)	
Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat al principi actiu o excipients. - Infeccions sistèmiques greus actives, inclosa la tuberculosi. - Insuficiència hepàtica greu - Embaràs i lactància
Precaucions	<ul style="list-style-type: none"> - Infeccions greus i vacunació - Anomalies hematològiques - Perfil lipídic - Neoplàsies malignes, inclosos els càncers de pell no melanoma - Esdeveniments tromboembòlics, inclòs l'embolisme pulmonar (EP) - Pacients d'edat avançada - Immunosupressió o medicaments immunosupressors
Interaccions	<p>- Abrocitinib es metabolitza predominantment pels enzims CYP2C19 i CYP2C9, i en menor mesura pels CYP3A4 i CYP2B6. Els metabòlits actius s'excreten per via renal i són substrats del transportador d'anions orgànics 3 (OAT3). L'exposició d'abrocitinib pot veure's modificada quan s'administra amb inductors o inhibidors d'aquests enzims i transportador.</p> <p>- Els fàrmacs que augmenten el pH gàstric poden reduir l'absorció d'abrocitinib.</p> <p>- <i>In vitro</i>: abrocitinib inhibeix la glicoproteïna –P (P-gp). S'ha de tenir precaució amb substrats de la P-gp de marge terapèutic estret, ja que abrocitinib pot augmentar els seus nivells. També induïx els enzims CYP2B6 i CYP1A2 i és un inductor i inhibidor de CYP2C19. Abrocitinib pot modificar l'exposició amb medicaments metabolitzats per aquests enzims.</p>
Baricitinib(17)	
Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat al principi actiu o excipients. - Embaràs
Precaucions	<ul style="list-style-type: none"> - Infeccions, reactivació viral i vacunació - Anomalies hematològiques i monitorització de paràmetres analítics. - Perfil lipídic - Elevacions de les transaminases hepàtiques - Neoplàsies malignes - Tromboembolisme venós - Ús de medicaments immunosupressors - Hipersensibilitat. - Diverticulitis
Interaccions	<p>- No s'ha estudiat l'ús de baricitinib amb fàrmacs modificadors de la malaltia biològica, ni immunomoduladors biològics o altres inhibidors de la JAK. No es recomana la combinació amb ciclosporina o immunosupressors potents.</p> <p>- <i>In vitro</i>, baricitinib és substrat del transportador OAT3, entre d'altres enzims i transportadors. L'ús combinat amb fàrmacs inhibidors potents d'OAT3, requereix ajustar la dosi de baricitinib a 2mg. No es coneix l'efecte amb inhibidors menys potents, pel que es recomana precaució.</p>
Upadacitinib(18)	
Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat al principi actiu o excipients. - Tuberculosi activa o infecció greu activa. - Insuficiència hepàtica greu. - Embaràs.
Precaucions	<ul style="list-style-type: none"> - Infeccions greus, reactivació viral i vacunació. - Anomalies hematològiques - Elevació de les transaminases hepàtiques - Perfil lipídic - Risc cardiovascular - Neoplàsies malignes. - Tromboembolisme venós. - Ús de medicaments immunosupressors. - Diverticulitis
Interaccions	<p>- Upadacitinib es metabolitza pel CYP3A4, per la qual cosa la seva exposició pot veure's afectada quan s'administra en presència d'inductors o inhibidors potents d'aquest enzim.</p>
Tralokinumab(6)	
Contraindicacions	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat al principi actiu o excipients.
Precaucions	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat - Conjuntivitis - Infecció helmíntica - Vacunació
Interaccions	<ul style="list-style-type: none"> - Es pot administrar amb vacunes atenuades o sense microorganismes vius.

Es recomana consultar la fitxa tècnica [d'abrocitinib](#), [baricitinib](#), [upadacitinib](#) i [tralokinumab](#) per a obtenir informació detallada i actualitzada d'aquests fàrmacs.

6.6. Pla de gestió de riscos

Taula 21. Riscos importants i informació pendent.

Fàrmac	Riscos identificats	Riscos potencials	Informació pendent
Abrocitinib (31)	- Esdeveniments trombòtics, inclòs l'EP - Herpes zòster	- Infeccions greus i oportunistes - Neoplàsies - ECM - Miopatia (inclosa la rabdomiòlisi) - Perforació GI - Toxicitat embrió-fetal després de l'exposició en l'úter. - Ús <i>off label</i> en < 18 anys: alteracions en el desenvolupament ossi i el creixement.	- Seguretat a llarg termini
Baricitinib (32)	- Herpes zòster	- Neoplàsies - Infeccions greus i oportunistes - Mielosupressió (agranulocitosi) - Miopatia, inclosa la rabdomiòlisi - Risc de provocar dany hepàtic - Perforació GI - ECM secundari a hiperlipèmia - Malformació fetal després d'exposició en l'úter. - TVP	- Seguretat a llarg termini - Ús en edat avançada (≥ 75 anys) - Ús en pacients amb VHB i VHC - Ús en pacients amb antecedents o presència de malaltia limfoproliferativa. - Ús en pacients amb neoplàsia maligna activa o recentment diagnosticada o recurrent - Ús en pediatria.
Upadacitinib (33)	- Infeccions greus i oportunistes, inclosa la tuberculosi - Herpes zòster	- Neoplàsies - ECM - Esdeveniments trombòtics venosos (TVP i EP). - Perforació GI - Risc de provocar dany hepàtic - Malformació fetal després d'exposició en l'úter.	- Ús en edat avançada (≥ 75 anys) - Ús en pacients amb evidència d'infecció per VHB o VHC crònica no tractada. - Ús en pacients amb IH moderada. - Ús en pacients amb IR greu. - Seguretat a llarg termini i seguretat a llarg termini en adolescents amb DA.
Tralokinumab (34)	Cap	- Conjuntivitis - Neoplàsies.	- Ús en embaràs i lactància - Seguretat a llarg termini

DA: dermatitis atòpica. ECM: esdeveniment cardiovascular major. EP: embolisme pulmonar. GI: gastrointestinal. IH: insuficiència hepàtica. IR: insuficiència renal. TVP: tromboembolisme venós profund

Es recomana consultar el resum del pla de gestió de riscos [d'abrocitinib](#), [baricitinib](#), [upadacitinib](#) i [tralokinumab](#) per obtenir més informació.

El pla de gestió de riscos contempla les accions de farmacovigilància addicionals següents:

- **Abrocitinib:** Estudi B7451084: estudi per avaluar la seguretat d'abrocitinib en la pràctica real en pacients amb DA a la unió europea. Estudi B7451085: estudi per avaluar l'efectivitat de les mesures de minimització de risc per abrocitinib en la unió europea. Estudi B7451015: estudi de fase III, multicèntric, aleatoritzat d'extensió per avaluar la seguretat i eficàcia a llarg termini d'abrocitinib amb o sense medicació tòpica associada. Sub-estudi del B7451015: sub-estudi d'imatge en adolescents per avaluar el potencial efecte d'abrocitinib en l'ós.(31)

- **Baricitinib:** Estudis post-autorització prospectius i retrospectius per avaluar la seguretat a llarg termini. (32)

- **Upadacitinib**: El pla de gestió de riscos d'upadacitinib és comú per totes les indicacions actuals: AR, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant i DA. A continuació només es presenten els estudis de farmacovilància dirigits específicament per a la DA: Estudi P20- 390: estudi prospectiu per avaluar la seguretat a llarg termini en pacients amb DA. Estudi P21-825: estudi per avaluar l'efectivitat de les mesures de minimització de risc addicionals en el tractament de la DA. Estudi P21-824: estudi per avaluar l'efecte d'upadacitinib en el creixement en pacients adolescents amb DA. Resultats a llarg termini dels estudis pivot MEASURE UP1 i 2 i l'estudi AD UP. (33)

- **Tralokinumab**: Estudi observacional post-autorització per avaluar la seguretat de tralokinumab en l'embaràs. Estudi ECZTEND: estudi de fase III, obert, d'un sol braç, multicèntric i d'extensió, per avaluar l'eficàcia i seguretat de tralokinumab en pacients prèviament exposats en altres assajos clínics.(34)

7. Validesa interna i aplicabilitat

La DA és una malaltia crònica que cursa en forma de brots i que afecta principalment als infants però també als adults. La manifestació principal i més debilitant és la pruija i l'impacte en la qualitat de vida dels pacients és rellevant. Les formes moderades - greus sovint requereix de tractament sistèmic. Els fàrmacs d'ús sistèmic actualment disponibles són la ciclosporina i el dupilumab, tot i que també s'usen altres fàrmacs sense la indicació autoritzada com els corticoides, el metotrexat, el micofenolat de mofetil o l'azatioprina. El perfil de seguretat d'alguns d'aquets fàrmacs impedeix el seu ús perllongat, la qual cosa limita les opcions de tractament de les formes greus. Abrocitinib, baricitinib, upadacitinib i tralokinumab són 4 fàrmacs nous autoritzats, per les formes moderades - greus de la DA que amplien el ventall d'alternatives disponibles i incorporen nous mecanismes d'acció per aquesta patologia.

Validesa interna: disseny i mètode d'estudi

Els quatre fàrmacs avaluats disposen d'un desenvolupament clínic similar que consisteix en dos estudis per avaluar cada fàrmac en monoteràpia i un estudi per avaluar cada fàrmac combinat amb CT. Aquest plantejament sembla adient atès que el tractament tòpic és la base del tractament en la DA i sovint els pacients poden requerir del tractament combinat. (29)

Tots els assajos pivot presenten un disseny adequat. Cal tenir en compte, però, que la DA és una malaltia crònica i la durada d'alguns assajos pot ser limitada. Els assajos d'upadacitinib contemplaven períodes amplis d'estudi i per abrocitinib, baricitinib i tralokinumab es van dissenyar estudis d'extensió per avaluar l'eficàcia i seguretat dels fàrmacs en el manteniment a llarg termini. Per altra banda, es disposa de dades limitades sobre la durada de la resposta o el retractament. (3)

Respecte el comparador, tots els fàrmacs avaluats s'han comparat amb placebo. En el moment de la realització dels estudis es disposava de ciclosporina i dupilumab per al tractament de la DA moderada – greu, tot i que no de forma homogènia en tots els països. La comparació amb un tractament actiu hagués estat més adequada. Abrocitinib i upadacitinib sí han estat comparats amb dupilumab, tot i que en el cas d'abrocitinib la comparació està limitada a un objectiu secundari (control de la pruija). Per altra banda, la comparació entre els fàrmacs avaluats també hagués estat molt rellevant.

Els critèris d'inclusió i exclusió són gairebé idèntics per tots els estudis pivot i semblen adients per a seleccionar una població representativa de la DA moderada - greu. En el cas de baricitinib i upadacitinib, s'ha tingut en compte el perfil de seguretat que han mostrat en altres indicacions ja aprovades. En tots els casos, les característiques clíniques i demogràfiques estaven ben balancejades entre els braços d'estudi.

Els estudis pivot en monoteràpia d'abrocitinib i els tres estudis pivot d'upadacitinib inclouen població

adolescent. No obstant, abrocitinib no està actualment indicat en adolescents atesa l'evidència limitada i les troballes relatives a la seguretat identificades en aquesta població. L'estudi de suport JADE TEEN, realitzat només en adolescents, aporta informació de seguretat i eficàcia d'abrocitinib en aquesta població en concret. En els estudis d'upadacitinib, es va considerar una mida de mostra de pacients adolescents per cada pivot i la realització d'un sub-estudi per aquesta població. Se suggereix que la població adolescent i adulta presenta un patró similar. En el cas d'upadacitinib, les característiques basals de la població adolescent van ser similars a les de la població global inclosa en els tres assajos. (3,29)

L'edat (en els estudis amb població adolescent), la gravetat de la malaltia i la regió van ser criteris d'estratificació en quasi tots els estudis i, en tots els casos, les variables principals van estar ajustades per un o més dels factors descrits. Aquest fet és important atès que l'edat, l'estadi de la malaltia i l'ètnia poden condicionar les manifestacions de la malaltia. (4)

Respecte les variables principals, tant la variable vIGA - DA 0 o 1 com l'EASI75 es consideren clínicament rellevants. En tots els assajos s'ha fet un esforç per identificar variables secundàries clau i ajustar-ne l'anàlisi per multiplicitat. El control del picor, l'aclariment total o quasi total de la malaltia, l'impacte en la qualitat de vida i l'inici de l'efecte són les variables secundàries més destacades.

En tots els estudis, excepte en els d'abrocitinib, es permetia el tractament de rescat. En l'anàlisi principal, els pacients que haguessin utilitzat tractament de rescat es consideraven no responsius. Aquest fet va ocórrer amb una freqüència major en els braços control, la qual cosa pot tenir cert impacte en la valoració de les variables principals. Si bé, les anàlisis de sensibilitat n'avalen els resultats. (3,9,29)

Eficàcia

Tots els fàrmacs han demostrat superioritat respecte a placebo per a les variables principals tant en els estudis en monoteràpia com en l'estudi combinat amb tractament tòpic, així com en la majoria de variables secundàries. Es considera que aquests resultats són clínicament rellevants. Cal recordar que l'EASI75 va ser una variable secundària en els assajos de baricitinib i que la mesura de les variables principals en els estudis d'abrocitinib es realitzava a les 12 setmanes, i no a la setmana 16.

S'han avaluat dues dosis per abrocitinib (100mg i 200mg), baricitinib (2mg i 4 mg) i upadacitinib (15mg i 30mg). Les dues dosis dels tres fàrmacs van mostrar superioritat respecte de placebo per les variables principals, excepte baricitinib 2mg en l'estudi BREEZE – AD7 (combinat en tractament tòpic) per la variable principal d'vIGA – DA. La magnitud de l'efecte es relaciona amb la dosi, essent les dosis d'abrocitinib 200mg, baricitinib 4mg i upadacitinib 30mg les que obtenen millors resultats. Malgrat aquesta observació, cap estudi va incloure una anàlisi pre-especificada entre les dues dosis.

Abrocitinib:

La resposta d'abrocitinib en monoteràpia sobre les variables principals es fa evident des de la setmana 2 i segueix incrementant fins la setmana 12. L'inici de l'efecte es considera clínicament rellevant. Respecte el control del picor, abrocitinib va mostrar superioritat respecte a placebo en tots els punts de tall avaluats, les diferències entre els braços actius i el placebo es fan evidents en les primeres 24 h de l'administració dels tractaments. El pic de màxima resposta sembla que s'assoleix a les 4 setmanes. La resta de variables secundàries també mostren millors resultats per abrocitinib. (20,21,29)

A l'estudi JADE COMPARE no es va observar un efecte addicional de la combinació d'abrocitinib amb el tractament tòpic. Abrocitinib 200mg va mostrar superioritat respecte de placebo i dupilumab en el control de la pruíja, mentre que la dosi de 100mg no va ser superior a dupilumab. Malgrat el control de la pruíja és un factor clínicament rellevant per aquests malalts, per la resta de variables estudiades no estava pre-especificada una comparació entre els dos tractaments actius per la qual cosa no es poden extreure conclusions fermes. Tot i així, els resultats d'abrocitinib 200mg eren numèricament superiors

a dupilumab i els d'abrocitinib 100mg eren similars a dupilumab.

Les respostes obtingudes en les variables principals i en el control del prurit són consistents en els tres estudis. S'observa que la resposta en el control del prurit ocorre de forma més ràpida que les respostes en vIGA – DA o en EASI75. (29)

L'estudi JADE DARE, amb 727 pacients aleatoritzats, compara el tractament amb abrocitinib 200mg al dia respecte dupilumab a la dosi i pauta autoritzada, en pacients adults amb DA moderada-greu i en tractament tòpic. L'objectiu principal va ser la millora en almenys 4 punts de l'escala NRS a la setmana 2 de tractament i l'EASI90 a la setmana 4. Abrocitinib va mostrar millors resultats estadísticament significatius en les dues variables principals, evidenciant un efecte més ràpid en front de dupilumab. Abrocitinib també va demostrar la no-inferioritat i la superioritat respecte dupilumab en l'EASI90 a la setmana 16. En una anàlisi ajustada del control del prurit entre els dies 2 i 15, s'observa una major resposta per abrocitinib que per dupilumab. Les corbes de control del prurit, a partir de la setmana 12 i fins la setmana 26, mostren una proporció de pacients responsius numèricament similar entre els dos grups de tractament. També, la proporció de pacients responsius en l'EASI90, a la setmana 26, sembla també similar. No obstant, la resposta a la setmana 26 van ser variables secundàries no ajustades. L'estudi JADE DARE és una comparació directe entre abrocitinib i dupilumab, els resultats dels quals es consideren rellevants, atès que dupilumab és la única opció com a immunosupressor biològic disponible actualment. Destaca l'efecte més ràpid d'abrocitinib, especialment en el control del prurit, la qual cosa es considera clínicament rellevant. Per altra banda, la durada de l'estudi de 26 setmanes no permet conèixer l'efecte d'abrocitinib respecte dupilumab a llarg termini, tenint en compte el caràcter crònic de la malaltia.(35)

El tractament de manteniment s'ha avaluat en l'estudi de suport JADE REGIMEN. Després d'assolir resposta amb abrocitinib 200mg / dia a les 12 setmanes, els pacients s'aleatoritzaven a rebre abrocitinib 100mg o 200mg o placebo de manteniment. Un menor percentatge de pacients va experimentar brots durant el manteniment amb abrocitinib 200mg i 100mg respecte de placebo de forma estadísticament significativa. Els brots eren tractats amb abrocitinib 200mg al dia i tractament tòpic de rescat. En el tractament dels brots, les variables d'eficàcia mostren millors resultats pels pacients que havien rebut placebo en el manteniment, seguit del grup tractat amb abrocitinib 100mg. L'estudi mostra l'eficàcia mantinguda a llarg termini, amb una mediana de temps fins al brot superior a 40 setmanes per abrocitinib, i una millor tolerància per la dosi de 100mg, el que suggereix un possible ús d'aquesta dosi en el manteniment. L'augment de dosi o el retractament dels brots, també sembla eficaç. L'estudi JADE REGIMEN es considera rellevant en l'avaluació de l'eficàcia d'abrocitinib en el context d'empitjorament clínic. Cal recordar que els estudis pivot no permetien el tractament de rescat, el que seria una aproximació i un reflex a aquest escenari freqüent en la pràctica clínica real. (29,36)

Per últim, l'estudi JADE EXTEND aporta també informació a llarg termini. Aquest estudi encara està actiu i no disposa de publicacions. Es fa referència als resultats descrits a l'EPAR. Es van incloure pacients que havien participat als estudis pivot o que haguessin participat en la fase inicial de l'estudi JADE REGIMEN i fossin no responsius a la setmana 12. Els pacients mantenien el tractament i la dosi d'abrocitinib prèviament assignada a l'estudi inicial, tant si havien estat responsius o no, i els pacients assignats al braç placebo o dupilumab van ser aleatoritzats a rebre abrocitinib 100 o 200mg. Els resultats a les 48 setmanes per la població total de l'estudi van ser millors per la dosi de 200mg respecte la dosi de 100mg. Un alt percentatge dels pacients responsius a l'estudi inicial, mantenien la resposta en vIGA – DA, EASI75 i en la millora de ≥ 4 punts en l'escala NRS de prurit. Respecte els no responsius, el tractament mantingut amb abrocitinib va mostrar respostes en vIGA – DA del 24,7% i 28,5% i en EASI75 de 50,0% i 57,8%, per les dosis de 100mg i 200mg, respectivament a la setmana 24. També s'observa que al voltant del 35-39% de pacients amb resposta parcial d'vIGA – DA (vIGA – DA = 2) a l'estudi inicial, assoleixen resposta a la setmana 24. En els pacients aleatoritzats a dupilumab i no responsius, es va observar una resposta en vIGA – DA del 34% i 47% pels pacients tractats amb abrocitinib 100mg i 200mg respectivament i en EASI75 del 68% i 80%, respectivament, després de 12

setmanes de tractament. Les últimes dades actualitzades mostren una estabilització de l'efecte a la setmana 24 que es manté o disminueix lleugerament a la setmana 48. Sembla doncs, que la resposta amb abrocitinib es manté a llarg termini i que alguns pacients poden obtenir resposta amb un tractament més llarg, tot i que la fitxa tècnica estableix un temps de 24 setmanes per valorar la interrupció del tractament. Per últim, l'estudi JADE EXTEND aporta dades limitades sobre l'ús d'abrocitinib en pacients inicialment no responsius a dupilumab. (29)

Baricitinib:

En els estudis BREEZE – AD1 i 2, la dosi de 4 mg va mostrar diferències significatives en totes les variables secundàries clau mentre que l'efecte per la dosi de 2mg no és tant robust. Respecte les variables no ajustades per multiplicitat, els resultats van ser millors per baricitinib que per placebo, també amb una major consistència i magnitud de l'efecte per la dosi de 4mg. Tot i reportar valors superiors per alguns dels PRO, no tots van mostrar diferències clínicament significatives.

A l'estudi BREEZE – AD7, la dosi de 2mg de baricitinib no va mostrar diferències en la variable principal, per la qual cosa, l'ajust de multiplicitat no permetia testar la significació de les variables secundàries clau per aquesta dosi. L'efecte sobre les variables secundàries de la dosi de 4mg no va ser consistent.

L'efecte de baricitinib 4mg en la resposta d'vIGA – DA és del 17% i 14% en els estudis en monoteràpia i del 31% a l'estudi en combinació. La diferència entre el fàrmac actiu i el placebo als estudis no assoleix el valor de l'estimació estadística inicial. Aquest fet va fer qüestionar l'eficàcia del tractament amb baricitinib 4mg, especialment en monoteràpia. El CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) va considerar que si bé obtenir puntuacions de 0 – 1 en l'escala vIGA suposa un aclariment total o quasi total de la malaltia, obtenir una resposta parcial (puntuació de 2) era també rellevant. Considerant també aquests pacients, la diferència amb placebo sí era clínicament significativa. (9)

Respecte a l'inici de l'efecte, en els tres estudis pivot l'efecte de baricitinib sobre les escales vIGA – DA i EASI s'evidencia en les 2 – 4 primeres setmanes, el que es considera clínicament significatiu. Respecte el control del prurit, l'efecte de baricitinib 4mg, en monoteràpia, és significatiu respecte de placebo ja a la setmana 1, mentre que quan es combina amb CT, es fa evident a la setmana 4. Les respostes del tractament en combinació (estudi BREEZE – AD7) són majors als observats en monoteràpia, pel que es considera que el tractament combinat pot potenciar l'efecte de baricitinib.(9)

L'estudi BREEZE – AD 3 aporta informació del tractament mantingut a llarg termini, amb un seguiment de 52 setmanes. Aquest estudi mostra una reducció important de l'efecte de baricitinib 4 mg a la setmana 52, mentre que la dosi de baricitinib 2mg presenta millors resultats. La manca de resposta a la setmana 8 es va associar amb la manca de resposta posterior i aquest fet, s'ha especificat a la fitxa tècnica de baricitinib. Per altra banda, no es coneix la causa per la qual la dosi de 2mg obtingui millors resultats que la dosi de 4mg i no sembla que l'ús de tractament tòpic ho justifiqui. No obstant, en base a aquestes dades, s'ha proposat la dosi de 2mg com a manteniment en aquells pacients que assoleixen una resposta adequada amb la dosi de 4 mg. L'estudi contempla una fase posterior amb l'objectiu d'avaluar la reducció de dosi en els pacients responsius que consolidarà les troballes anteriors. Actualment, però, no es disposa dels resultats.(9,17)

L'estudi BREEZE –AD4 (actiu) avalua el tractament de baricitinib en pacients amb fracàs previ a ciclosporina (n= 173) o per els quals estigués contraindicada (n = 126) o no l'haguessin tolerat (n = 75). La variable principal (EASI75 a la setmana 16) i el control de la pruija vas ser superiors de forma estadísticament significativa per la dosi de 4mg respecte de placebo, però no per la dosi de 2mg. (17)

Upadacitinib:

Upadacitinib en monoteràpia mostra diferències respecte a placebo en la resposta d'EASI75 a la

setmana 2 amb una posterior estabilització entre les setmanes 4 i 16. Una resposta similar s'observa respecte a l'vIGA – DA i el control de la pruija. Upadacitinib també va ser superior per totes les variables secundàries clau ajustades per multiplicitat, excepte en el control de la pruija a la setmana 1 per la dosi de 15mg a l'estudi MEASURE UP-2. Si més no, l'efecte sobre el control de la pruija es fa evident en els 2 i 3 dies de l'inici del tractament. Els resultats en relació a l'inici de l'efecte es consideren clínicament rellevants.

A l'estudi AD UP l'efecte d'upadacitinib sobre les variables principals també es va observar a la setmana 2, mentre que el control de la pruija es va observar a la setmana 1. Les dues dosis d'upadacitinib van ser superiors respecte de placebo per les variables secundàries clau. Els PRO també van ser favorables al tractament actiu.

Els estudis pivot inclouen població adolescent que va mostrar resultats similars als de la població global.

Upadacitinib va obtenir resultats consistents en els tres estudis pivot, el que suggereix que el tractament combinat no proporciona un efecte addicional al d'upadacitinib en monoteràpia. En canvi, la resposta del braç placebo a l'estudi AD UP sembla superior a l'obtinguda en els estudis en monoteràpia, possiblement degut a l'ús del tractament tòpic. Quant a l'evolució de la resposta, es considera que en cas de no aconseguir resposta en les primeres 12 setmanes, és recomanable aturar el tractament. (3,25)

Les dades de tractament a llarg termini dels estudis pivot mostren el manteniment de la resposta a les 52 setmanes amb resultats numèricament majors per la dosi de 30mg respecte la de 15mg. Com ja s'ha comentat, aquets estudis no donen informació sobre la durada de la resposta, la possibilitat de reduir la dosi, d'interrompre el tractament o de recaigudes (perdre la resposta d'EASI50). En relació a aquests punts, un estudi de fase II mostra que els pacients amb resposta d'EASI75 o EASI90 després de 16 setmanes de tractament amb upadacitinib 15mg o 30mg perdien la resposta amb una mediana de temps de 28 - 30 dies d'aturar upadacitinib. Per altra banda, en cas de recaiguda, es podia reiniciar el tractament sense incidències. Aquestes dades donen suport al maneig clínic del tractament amb upadacitinib. (3)

Upadacitinib 30mg s'ha comparat amb dupilumab en pacients adults amb DA de moderada a greu candidats a tractament sistèmic (estudi HEADS UP). La variable principal (EASI75 a la setmana 16), va ser superior per upadacitinib (71,0%) respecte a dupilumab (61,1%) – diferència 10,0% (2,9 ; 17,0), $p=0,006$. Quant a l'inici de l'efecte, el percentatge de pacients que assoleixen l'EASI75 a la setmana 2 era del 43,7% vs. 17,4%, respectivament per upadacitinib i dupilumab, i el percentatge de canvi mig en l'escala WP – NRS a la setmana 1 era de 31,4% per upadacitinib respecte de 8,8% per dupilumab. Les diferències en aquesta variables es van mantenir al llarg de tot l'estudi. El nombre de pacients que assolien un EASI90 o 100 a les 16 setmanes, era major per d'upadacitinib i les dades a la setmana 24 també mostren numèricament millors resultats per upadacitinib. S'observa, doncs, la superioritat d'upadacitinib respecte dupilumab, destacant la rapidesa en l'inici d'acció. Si més no, l'estudi té limitacions com que només es disposa de seguiment a 24 setmanes, la dosi estudiada d'upadacitinib només és la de 30mg i no es va incloure un braç placebo. (37)

Tralokinumab:

Malgrat tralokinumab va demostrar superioritat respecte a placebo en les variables principals en els estudis en monoteràpia, la magnitud de l'efecte sembla major a l'estudi ECZTRA 2 respecte l'1. Els dissenys eren idèntics i les poblacions incloses eren molt similars, per la qual cosa les diferències poden ser degudes al percentatge de pacients que van fer ús del tractament de rescat i que, per tant, es consideraven no responsius. Aquest percentatge va ser major a l'estudi ECZTRA 1 (35,8% vs. 22,8%). (27) A més, l'efecte de tralokinumab en monoteràpia és inferior a l'estimat inicialment i el nombre de pacients responsius es considera baix, tot i que estadísticament significatiu. Considerant

criteris de resposta més amplis (vIGA – DA de 0 a 2, o l'EASI50), el percentatge de responsius augmenta però segueix sent limitat. En general s'observa que el nombre de pacients responsius en EASI75 incrementa de forma esglaonada al cap de 10 – 12 setmanes de tractament. (12)

Respecte l'estudi ECZTRA 3, l'efecte de tralokinumab va ser superior a l'estimat per les variables principals, però també ho van ser les respostes del braç placebo. Se suggereix que l'augment de la resposta de tralokinumab i placebo pot ser degut a l'efecte addicional del tractament tòpic que incloïa corticoides de potència elevada. (12)

Tralokinumab també va ser superior respecte a placebo en les variables secundàries clau. En el control de la pruija, l'efecte de tralokinumab es considera modest. Respecte la puntuació en l'escala POEM o l'afectació del son degut a la pruija, tralokinumab va mostrar millors resultats.(12)

Els estudis ECZTRA 1 i 2 incloïen com a variables secundàries clau les respostes en vIGA – DA i EASI75 a les 52 setmanes, però degut al baix nombre de pacients responsius a les 16 setmanes (pacients candidats a participar a la fase de manteniment), les anàlisis no tenen poder estadístic suficient. L'estudi ECZTRA 2 és l'únic dels estudis en monoteràpia que va mostrar diferències en vIGA – DA (tralokinumab Q2W vs. placebo) i en EASI75 (tralokinumab Q2W i tralokinumab Q4W vs. placebo). A l'estudi ECZTRA 3, la majoria de pacients que havien assolit la resposta a la setmana 16, la mantenien a la setmana 32, però aquestes variables són exploratòries. Les dades de manteniment del tractament a llarg termini, doncs, presenten limitacions degut a la manca de poder estadístic i d'ajust estadístic. La pauta Q4W pot ser una opció de tractament en el manteniment, tot i que s'observen pitjors resultats respecte a tralokinumab Q2W. L'anàlisi de subgrups mostra que els pacients amb un pes corporal > 100kg presenten una exposició més baixa al tractament especialment amb la pauta de tralokinumab Q4W. Per la qual cosa en la fitxa tècnica no es recomana aquesta posologia en aquest subgrup de pacients.(12)

Els resultats de la fase oberta de tractament amb tralokinumab Q2W mostren que un percentatge no despreciable de pacients assoleix resposta a les 52 setmanes als estudis en monoteràpia i a la setmana 32 a l'estudi ECZTRA3. No s'evidencia una estabilització de l'efecte, el que suggereix que alguns pacients poden beneficiar-se amb el tractament a llarg termini. Tampoc s'identifica en quin moment s'ha de discontinuar el tractament per ineficàcia. La fitxa tècnica indica un període de 16 setmanes per a suspendre el tractament en cas de no resposta. Els pacients amb resposta parcial, però, podrien beneficiar-se del tractament continuat.(12)

Tralokinumab 300mg Q2W també s'ha avaluat en pacients adults amb DA crònica i greu que han fracassat a ciclosporina o pels quals està contraindicada (estudi ECZTRA 7). La variable principal (EASI75, a la setmana 16) va ser superior per tralokinumab respecte a placebo ($p = 0,018$), i la milloria en el control de la pruija va ser major per tralokinumab però no estadísticament significativa. Així, l'anàlisi jerarquizada impedia testar la significació per la resta de variables. Si més no, tralokinumab mostra un major nombre de pacients que assoleixen l'EASI90 a la setmana 6 i un canvi mig major de l'SCORAD, l'EASI i la NRS de prurit a la setmana 26. Els PRO també van ser millors per tralokinumab. El tractament tòpic utilitzat va ser major en el braç placebo respecte a tralokinumab. La tendència d'ús mostra una separació a partir de les 13 – 14 setmanes.(38)

Seguretat

Inhibidors de JAK

En general, els EA identificats en els diferents assajos pels tres fàrmacs estan relacionats amb el mecanisme d'acció. No obstant, la selectivitat sobre els diferents membres de la família JAK pot fer que hi hagi certes diferències. Els EA més destacats pels tres inhibidors de JAK identificats als estudis de DA són les infeccions (especialment les infeccions per herpes), la cefalea, les alteracions en

l'hemograma, alteracions del perfil hepàtic, l'augment de CPK i trastorns gastrointestinals.

Els EAEI també són similars entre els tres fàrmacs. Destacant les infeccions per virus herpes zòster, les alteracions analítiques, els esdeveniments tromboembòlics i el risc de neoplàsies. Aquestes EAEI han estat identificats com a riscos potencials o riscos identificats en el pla de gestió de riscos,

Abrocitinib és un principi actiu nou sense altres indicacions autoritzades prèviament, mentre que baricitinib i upadacitinib ja formaven part de la pràctica clínica en el tractament d'altres malalties inflamatòries immunomediades. Baricitinib està indicat i autoritzat pel tractament de l'AR i upadacitinib pel tractament de l'AR, l'artritis psoriàsica i l'espondilitis anquilosant. Si bé, la dosi de 30mg d'upadacitinib i l'ús en adolescents només disposa de dades i només està indicat en DA.

Els EA identificats per baricitinib i upadacitinib en la DA no han mostrat canvis en el perfil de seguretat. Per baricitinib, amb l'avaluació d'aquesta indicació s'ha afegit a la fitxa tècnica els EA de cefalea i dolor abdominal i s'ha modificat la freqüència d'alguns EA ja descrits anteriorment. (9) En el cas d'upadacitinib, s'han identificat 8 EA nous: fol·liculitis, infecció pel virus *influenza*, anèmia, dolor abdominal, fatiga, urticària, cefalea i acne. L'acne també s'havia identificat en l'artritis psoriàsica però amb una freqüència menor, possiblement degut a la presència de població adolescent en la DA. Els altres 7 EA no s'havien identificat amb anterioritat. Alguns dels EA prèviament descrits en altres indicacions ha presentat una freqüència i intensitat diferent en la DA. (3)

En relació a poblacions especials, el perfil de seguretat observat en els adolescents tractats amb upadacitinib és similar al de la població general, excepte per una presència de vòmits i diarrees major, associats a la dosi de 30mg. Per la dosi de 15mg, la freqüència va ser similar a la del placebo. Cap dels esdeveniments va requerir discontinuar el tractament. No es van observar canvis dosi-dependents en el creixement (clínic) o en el desenvolupament ossi (pre-clínic), però la mida dels grups per franges d'edat en els estudis pivot era limitada. Tot i aquesta informació, s'han considerat accions de farmacovigilància addicionals específiques (estudi P21-824).

La tolerància d'aquests tractaments en la població d'edat avançada sembla pitjor que en el total de la població, si més no, el nombre de pacients inclosos era baix i la informació es considera limitada.

Per últim, manca informació de seguretat a més llarg termini. Aquest fet també s'ha identificat al pla de gestió de riscos.

Tralokinumab:

Malgrat l'alt nombre de pacients exposats a tralokinumab, la majoria de dades de seguretat fins a 52 setmanes provenen de pacients no responsius en el període inicial que van mantenir el tractament actiu Q2W en la fase oberta.

Els EA més freqüents van ser infeccions del TRS, reaccions en el punt d'injecció, conjuntivitis i conjuntivitis al·lèrgica. En relació a les infeccions, sembla que la incidència d'infecció oportunista, infecció greu o infecció que requereix tractament era més alta a llarg termini respecte el tractament inicial amb tralokinumab. De forma general, però, la freqüència era major en el braç placebo.

El tractament amb tralokinumab ha mostrat una freqüència major de trastorns oculars i conjuntivitis, sobretot, en el període inicial. Posteriorment, s'observa una freqüència menor i dosi dependent. Els pacients amb DA tenen més risc de comorbiditats oculars com la conjuntivitis, queratitis i queratocons, i la incidència es relaciona amb la gravetat de la DA. No es coneix, però, el mecanisme fisiopatològic. Dupilumab també va mostrar una freqüència major de conjuntivitis i altres trastorns oculars, que van revertir amb tractament tòpic tot i que en un 10 - 20% dels casos no es van resoldre. A partir de comparacions no ajustades, se suggereix un menor risc de conjuntivitis amb la inhibició específica d'IL13 que amb la inhibició dual IL4/IL13 (dupilumab), tot i que l'evidència no és robusta. En els estudis

de tralokinumab, la majoria de casos van ser lleus i moderats, i la meitat dels casos que van ocórrer en el període inicial presentaven antecedents de conjuntivitis al·lèrgica o queratoconjuntivitis. La durada de les reaccions va ser variable tant en el grup actiu com en el placebo, però en un 25% dels casos va tenir una durada de 91 o més dies. Aquests EA s'han identificat en el pla de gestió de riscos i s'avaluaran en l'estudi ECZTEND. (12,39)(40)

En relació als esdeveniments CV, en dos dels 9 casos reportats en el braç tralokinumab no es va poder excloure una possible relació causal amb el tractament. Aquest fet s'ha inclòs en l'avaluació de seguretat a llarg termini en l'estudi ECZTEND. Per últim, respecte el risc de neoplàsia, no sembla identificar-se un augment clar del risc lligat al tractament amb tralokinumab. Si més no, el fet que s'observés un nombre major de casos en el braç actiu i la incertesa del paper de la IL13 en aquest context, l'han identificat com a risc potencial. És necessari disposar de dades amb major seguiment més perllongat.(12)

Es considera que la seguretat a llarg termini per tralokinumab també és limitada i, igual que per els inhibidors de JAK, s'ha identificat en el pla de gestió de riscos la necessitat d'aportar més informació al respecte.

Validesa externa i aplicabilitat

El disseny dels estudis pivot es considera adequat. No obstant, els estudis de tractament combinat són potser un reflex més realista de la pràctica clínica habitual ja que, com s'ha comentat, el tractament tòpic és la base del tractament d'aquests pacients. Es considera que la població dels assajos pivot representa de forma correcta els pacients amb DA de moderada a greu, candidata a tractament sistèmic. Les manifestacions clíniques de la DA depenen de l'edat, l'estadi o gravetat de la malaltia, la raça i, per tant la regió. En els estudis presentats, la majoria de pacients van ser del sexe masculí, de raça blanca i asiàtica, amb una mediana d'edat de 35 anys. Els pacients de raça asiàtica estaven representats entre un 10 i un 20%, aproximadament, en els diferents estudis, excepte a l'estudi BREEZE – AD7 (baricitinib, tractament combinat), que era del 51,1%. (4)

Quant a les característiques clíniques, la majoria d'escala de valoració de signes i símptomes classifiquen la DA com a greu. Si bé, la població inclosa en els estudis BREEZE - AD1 i 2 (baricitinib, monoteràpia) té una afectació moderada en relació a l'escala NRS de prurit. Respecte a l'escala vIGA – DA, la població dels estudis es distribueix de forma homogènia entre les categories 3 i 4, excepte per els estudis JADE (abrocitinib) que tenen un percentatge major de població amb vIGA – DA 3 i l'estudi BREEZE-AD1 (baricitinib, monoteràpia) que era majoritàriament vIGA – DA 4. Malgrat els estudis no són comparables, la valoració global de les diferents escales sembla mostrar que la població dels estudis JADE MONO-1 i 2 (abrocitinib, monoteràpia) presenta una patologia menys greu, mentre que la dels estudis ECZTRA (tralokinumab) i la dels estudis BREEZE AD1 i 2 (baricitinib, monoteràpia) té una patologia més greu.

No es disposa de comparacions directes entre els fàrmacs avaluats. Només upadacitinib i abrocitinib s'han comparat amb dupilumab mostrant superioritat per les dosis de 200mg i 30mg. Tant abrocitinib com upadacitinib presenten un inici de l'efecte més ràpid respecte dupilumab.

Per altra banda, malgrat el desenvolupament clínic i la població inclosa en els estudis dels fàrmacs avaluats són similars, la inclusió o no de pacients adolescents, el tractament previ utilitzat, el temps de mesura de les variables, la permissivitat o no del tractament de rescat, i les peculiaritats del disseny de l'estudi, entre d'altres, són factors que limiten les comparacions indirectes. Aquest fet pot veure's reflectit en la manca de consistència dels resultats del braç placebo entre els diferents estudis. En aquest sentit, a més, cal tenir en compte que les manifestacions de la DA són heterogènies, i la freqüència i/o gravetat dels brots pot variar, el que pot justificar part de les deferències observades. Una revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa que compara de forma indirecta l'eficàcia i seguretat a

curt termini dels fàrmacs avaluats, de dupilumab i d'altres fàrmacs en desenvolupament, suggereix una eficàcia major per upadacitinib, abrocitinib 200mg i dupilumab, mentre que baricitinib i tralokinumab mostren resultats inferiors. Per altra banda, upadacitinib i abrocitinib en monoteràpia i baricitinib en combinació amb tractament tòpic es relacionarien amb una major probabilitat de sofrir qualsevol EA. En canvi, dupilumab i tralokinumab en monoteràpia i abrocitinib 100mg i dupilumab en combinació serien les opcions amb un risc menor. A més de les limitacions generals comentades respecte les comparacions indirectes, en aquest cas concret, el període estudiat correspon a 12 -16 setmanes de tractament. El temps d'inici de l'efecte dels fàrmacs pot condicionar aquests resultats. Les comparacions a més llarg termini podrien ser diferents.(41) Aquest fet també podria aplicar-se als temps d'avaluació (12 o 16 setmanes) de les variables principals als estudis pivot. Una altra revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa que comparació indirectament els fàrmacs avaluats mostra resultats d'eficàcia en la mateixa línia, amb una reducció de l'EASI major per abrocitinib 200 mg i upadacitinib 30mg respecte de dupilumab, un efecte similar a dupilumab per upadacitinib 15mg i un efecte inferior a dupilumab per abrocitinib, baricitinib i tralokinumab. No obstant, aquesta comparació indirecta també reporta dades només fins a 16 setmanes. (42) La interpretació dels resultats de comparacions indirectes s'ha de realitzar amb precaució atenent les limitacions descrites.

Manquen dades de seqüencialitat. En els estudis pivot, la majoria de pacients exposats a tractament sistèmic ho havia estat a corticoides i ciclosporina. A més, baricitinib i tralokinumab disposen d'un estudi específic en pacients que han fracassat, no toleren o pels quals està contraindicat el tractament amb ciclosporina amb resultats favorables. Aquest escenari representa les condicions de finançament per aquests fàrmacs, actualment. Per altra banda, malgrat, no es disposa d'informació en pacients pretractats amb dupilumab (excepte un subgrup de pacients de l'estudi JADE EXTEND), el mecanisme d'acció diferent o més selectiu dels fàrmacs avaluats, podria justificar el canvi de tractament.

Abrocitinib, baricitinib i upadacitinib inclouen un mecanisme d'acció nou respecte les opcions terapèutiques disponibles fins ara. L'administració és oral, que pot suposar una avantatge als anticossos monoclonals per alguns pacients. Els tres inhibidors de JAK presenten un perfil de seguretat similar i d'acord amb el mecanisme d'acció. Tot i que la selectivitat sobre les cinases JAK pot mostrar algunes diferències. En general, destaca el risc d'infeccions greus i les alteracions analítiques, principalment. Aquestes últimes requereixen d'una monitorització estreta abans d'iniciar i al llarg de tot el tractament. La majoria dels EA tenen una freqüència dosi dependent.

Fins ara, es disposa de 5 inhibidors de JAK. Aquests fàrmacs estan indicats pel tractament de múltiples malalties inflamatòries immunomediades. En assajos clínics realitzats en pacients amb AR i tractats amb inhibidors de JAK no selectius s'han evidenciat problemes greus de seguretat que han motivat que l'Agència Europea del Medicament (EMA) iniciés una revisió de la seguretat dels inhibidors de JAK per comprovar si aquests riscos són comuns o no per tots els inhibidors de JAK i revisar les autoritzacions de comercialització. (43)

Tralokinumab, és un anticòs monoclonal d'administració subcutània amb un mecanisme d'acció similar al de dupilumab, però més selectiu. Els EA destacats per tralokinumab són els relacionats amb les reaccions al lloc d'injecció i els trastorns oculars, inclosa la conjuntivitis. El perfil de seguretat, sembla similar al de dupilumab, malgrat no es disposa de comparacions directes.

El perfil de seguretat, doncs, sembla diferent entre els inhibidors de JAK i els inhibidors d'IL. Aquest fet pot repercutir en la selecció dels pacients candidats a un o altre tractament.

Per tots els fàrmacs avaluats, les dades a llarg termini són limitades. En el cas dels inhibidors de JAK s'observa una estabilitat en el nombre de pacients responsius al llarg del temps, mentre que pels pacients tractats amb tralokinumab, amb les dades disponibles, no s'observa una estabilitat. Aquest fet pot indicar una possible resposta tardana o un possible benefici del tractament a llarg termini en pacients amb resposta parcial inicial. Tot i així, la fitxa tècnica estableix un període de valoració de la

resposta inicial específic per cada fàrmac per a considerar aturar el tractament en cas de no observar-se benefici.

El curs clínic i variable de la DA fa que el seu abordatge requereixi de fàrmacs dirigits a estabilitzar la malaltia i de fàrmacs dirigits al tractament dels brots. Els fàrmacs avaluats actuarien en el primer nivell. Un tret comú en l'avaluació dels fàrmacs és la limitada evidència en relació als brots i la durada de la resposta. L'ús de medicació de rescat en els estudis pivot suggereixen un control subòptim de la malaltia o un empitjorament de la mateixa. Malgrat l'ús de tractament de rescat va ser molt inferior en els braços actius, no es va avaluar específicament el temps fins al brots clínicament definit a excepció d'estudis de suport (abrocitinib) i de fase II (upadacitinib). Aquesta informació es considera rellevant atès el curs heterogeni de la malaltia i els diferents factors de risc d'empitjorament d'aquesta, que pot fer que a la pràctica clínica siguin necessaris modificacions en les dosis o la pauta dels tractaments.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 30 es presenten els costos del tractament d'abrocitinib, baricitinib, upadacitinib i tralokinumab. Baricitinib, upadacitinib i tralokinumab han estat finançats amb la mateixa restricció de finançament: en les formes de DA greu definida clínicament i després de fracàs, contraindicació o intolerància al tractament amb ciclosporina. Aquesta restricció coincideix amb la que presenta dupilumab, raó per la qual s'ha inclòs també el cost del tractament amb dupilumab com a fàrmac de referència. Abrocitinib encara no disposa de decisió de preu i finançament.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple.

Tal i com s'especifica en la taula 2 de l'informe, els fàrmacs avaluats permeten l'optimització de les dosis en el cas dels inhibidors de JAK i de la pauta en el cas de tralokinumab. Es desconeix però el temps en que les pautes optimitzades poden ser efectives i segures. Així doncs, s'exposen els costos de tractament anuals per tots els casos, malgrat no sigui l'escenari real, per tal de disposar de la informació de forma descriptiva.

Taula 22. Cost de baricitinib, upadacitinib i tralokinumab en el tractament de la DA crònica greu

	BARI 2 mg	BARI 4mg	UPA 15 mg	UPA 30mg	TRALO	TRALO	DUPI
Presentació	Envàs de 28 comp	Envàs de 28 comp	Envàs de 28 comp	Envàs de 28 comp	Envàs amb 4 xer. Pre-carregades de 150mg	Envàs amb 4 xer. Pre-carregades de 150mg	Envàs amb 2 xer. Pre-carregades de 300mg
Preu envàs*	750,36 €	750,36 €	905,05€	1.810,10€	1.165,50€	1.165,50€	1.165,50€
Posologia	2 mg/ dia	4 mg/ dia	15 mg / dia	30 mg / dia	600mg dosi inicial seguit de 300mg Q2W	600mg dosi inicial seguit de 300mg Q4W	600mg dosi inicial seguit de 300mg Q2W [∞]
Cost dosi inicial					1.165,50€	1.165,50€	1.165,50€
Cost anual							
1r any	9.781,48 €	9.781,48 €	11.765,65€	23.531,3€	15.734,25€	8.158,50€	15.734,25€
Posteriors					15.151,5€	7.575,75€	15.151,5€
Cost incremental anual[‡]							
1r any	-5.952,77€	-5.952,77€	-3.968,60€	+7.797,05€	0€	- 7.575,75€	REF
Posteriors	-5.370,02€	-5.370,02€	-3.385,85€	+8.379,80€	0€	- 7.575,75€	REF

ABRO: abrocitinib. BARI: baricitinib. Comp: comprimits. Dupi: dupilumab. TRALO: tralokinumab. UPA: upadacitinib. REF: referència. Xer: xeringa.

* Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), Abril 2022 (PVL notificat- RD 7,5%) + IVA4%.

[∞]Correspon a la dosi indicada en pacients adults.

[‡]Es consideren 52 setmanes per un any de tractament. En el primer any, en les pautes Q2W, es tenen en compte 25 dosis + 1 dosi de càrrega. Per les pautes Q4W, es tenen en compte 13 dosis + 1 dosi de càrrega. En els anys posteriors es contemplen 26 dosis per les pautes Q2W i 13 per les pautes Q4W.

[‡] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients susceptibles a rebre el tractament prové de dades epidemiològiques obtingudes de la literatura científica, així com de dades proporcionades pels experts consultats.

Aquesta estimació parteix de la població de Catalunya major de 12 anys d'edat fins a menys de 18 anys per la indicació d'upadacitinib en adolescents i de 18 anys o més per tots els tractaments. Posteriorment, d'acord amb els criteris de finançament es contempla la prevalença de la DA greu i d'aquests, els que han fracassat o pels quals està contraindicat l'ús de ciclosporina.

Taula 23. Estimació de la població diana adolescent

Estimació de pacients ≥ 12 a 17 anys amb DA greu que han fracassat o pels quals està contraindicat el tractament amb ciclosporina.		
Àmbit: Catalunya/SISCAT.		
Població Catalunya ≥ 12 anys¹	-	513.420
Proporció de pacients amb DA greu^b	0,23%	1.181
Proporció de pacients no controlats amb ciclosporina ^c	43,8%	517
Proporció de pacients amb contraindicació a ciclosporina ^d	10,1%	120
Total de pacients candidats		637
^a IDESCAT-2021. ^b Estudi de Sicras. Et al. – 2019 (14) ^c Estudi de Villeneuve et al., 2016 (44) ^d Estudi d'Armstrong et al., 2017(45)		

Taula 24. Estimació de la població diana adulta

Estimació de pacients ≥ 18 anys amb DA greu que han fracassat o pels quals està contraindicat el tractament amb ciclosporina.		
Àmbit: Catalunya/SISCAT.		
Població Catalunya ≥ 18 anys ¹	-	6.329.541
Proporció de pacients amb DA greu ^b	0,07%	4.431
Proporció de pacients no controlats amb ciclosporina ^c	43,8%	1.940
Proporció de pacients amb contraindicació a ciclosporina ^d	10,1%	448
Total de pacients candidats		2.388
^a IDESCAT-2021. ^b Estudi de Sicras. Et al., 2019 (14) ^c Estudi de Villeneuve et al., 2016 (44) ^d Estudi d'Armstrong et al., 2017(45)		

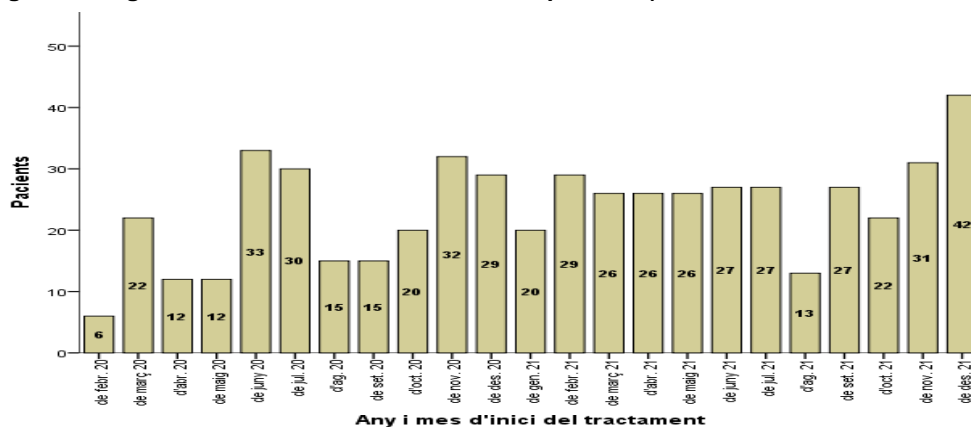
8.3. Estimació de l'impacte econòmic

Consideracions prèvies

Segons el registre de pacients i tractaments (RPT), des de l'entrada en vigència del protocol farmacoclínic de dupilumab al febrer de 2020 per a pacients adults i fins a desembre de 2021, s'ha registrat un total de 542 tractaments en les condicions establertes.

La figura següent mostra la tendència d'inicis de tractament amb dupilumab en pacients adults amb DA greu durant el període febrer 2020 fins a desembre de 2021.

Figura 3. Registre de tractaments iniciats amb dupilumab (febrer 2020 – desembre 2021)



Per altra banda, tant al seguiment dels resultats a l'RPT com a l'informe de resultats de pacients tractats amb dupilumab i registrats a VALTERMED, s'observen respostes a les 16 setmanes del 95% que es mantenen en un alt percentatge a les 24 i 52 setmanes. (46)

Considerant aquestes dades, s'assumeixen els supòsits següents per a l'estimació de pacients adults.

1. Segons els criteris de finançament de baricitinib, upadacitinib i tralokinumab, es considera que els pacients candidats a dupilumab, són també els pacients candidats a aquests tractaments.
2. No es disposa de condicions de preu i finançament per abrocitinib, actualment. Atès que el desenvolupament clínic i la població diana dels estudis són els mateixos que per baricitinib, upadacitinib, tralokinumab i dupilumab, s'assumeix que les condicions d'ús d'abrocitinib seran

les mateixes que pels fàrmacs anteriors i s'assumeix el preu de l'alternativa més econòmica d'entre els inhibidors de JAK actualment disponibles (baricitinib).

3. Segons les dades de tractaments registrats a l'RPT es considera que no tots els pacients candidats estimats a la taula 24 reben tractament amb fàrmacs biològics. El nombre de pacients que inicien tractament amb dupilumab segons dades de l'RPT és de 542, el que correspon al 22,7% dels pacients candidats segons la taula 24. Aquests pacients són els que es consideren com a actualment tractats amb dupilumab.
4. Es calcula la mitjana de pacients que inicien tractament per any amb dupilumab a partir de les dades mensuals de l'RPT [s'exclouen les dades dels límits inferior (febrer 2020) i superior (desembre 2021) per la diferència que representen a la tendència general observada]. El nombre mig de pacients per any és de 288, el que suposa un 12,1% respecte els pacients candidats de la taula 24.

Les dades del registre d'RPT corresponen a l'experiència d'aproximadament els dos primers anys amb dupilumab. Es considera que el percentatge d'inicis de tractament amb dupilumab s'ha mantingut estable en els dos primers anys (12,1% dels pacients candidats de la taula 32). S'usa aquest percentatge per estimar els pacients que inicien tractament cada any d'entre els prevalents per a la realització de l'impacte econòmic.

5. Per al càlcul de l'impacte econòmic, s'estima doncs un escenari base en que tots els pacients són candidats a tractament amb dupilumab i un escenari potencial, en el qual, el percentatge de penetració dels diferents tractaments serà igual per tralokinumab que per els inhibidors de JAK i, que en disposar de tres inhibidors de JAK, el repartiment entre aquests tres serà, alhora, de forma equitativa. Es considera en els dos escenaris que el 12% de pacients candidats inicien tractament i un 88% el mantenen.
6. S'assumeix un escenari en que el 100% de pacients tractats amb dupilumab mantenen el tractament al llarg del període de l'impacte estimat de 3 anys.
7. Es considera que els pacients tractats amb els fàrmacs avaluats usen la pauta recomanada i la mantenen estable al llarg de tot el període.
8. Es considera doncs un escenari de màxims, amb resposta estable per tots els tractaments i sense optimització de les pautes o dosis. Aquest escenari pot diferir de la pràctica real.

En el cas de la població adolescent, des de la decisió de preu i finançament per dupilumab en aquesta població al gener de 2022, 14 pacients adolescents han iniciat tractament fins al març de 2022, segons el RPT. El breu període de temps no permet fer una estimació sobre el nombre ni la tendència en el temps de nous inicis de tractament. S'ha identificat estudis en el nostre entorn de prevalença de DA o d'incidència de DA però no se n'identifiquen les formes greus en aquests últims.

Per altra banda, segons les dades de VALTERMED de pacients adolescents tractats amb dupilumab des de febrer del 2020 fins a desembre de 2021, aproximadament un 80% dels pacients responen a les 16 setmanes, s'observa un lleuger augment en el nombre de pacients responsius a les 24 setmanes (90%), que retornen a un 83% a les 52 setmanes.

La dosi de dupilumab en pacients adults s'ajusta en funció del pes de la manera següent :

- Pacients amb un pes \geq a 60 kg: 600mg com a dosi inicial seguit de 300mg cada dues setmanes.
- Pacients amb un pes $<$ a 60 kg: 400mg com a dosi inicial seguit de 200mg cada dues setmanes.

Atenen aquestes limitacions i consideracions, s'assumeixen els supòsits següents per a l'estimació de pacients adolescents en el càlcul de l'impacte econòmic:

1. Segons els criteris de finançament d'upadacitinib, es considera que els pacients candidats a dupilumab, són també els pacients candidats a aquest tractament.
2. Es consideren els pacients candidats prevalents (taula 23) com la població diana per a fer el càlcul de l'impacte econòmic. Al desconèixer el nombre de nous pacients per any que iniciaran tractament, es considera el tractament de manteniment per a calcular cost anual del tractament.
3. S'han tingut en compte l'opinió dels experts i la informació facilitada pel laboratori per tal d'estimar el percentatge de penetració de cada fàrmac.
4. Es considera que, malgrat el percentatge de pacients responsius a dupilumab presenta més variacions al llarg del temps i és inferior al dels adults, els pacients tractats amb dupilumab mantindran el tractament al llarg de tot el seguiment.
5. Els pacients tractats amb upadacitinib mantenen el tractament al llarg de tot el període sense contemplar aturades o retirades de tractament.
6. Es considera doncs un escenari de màxims sense aturades ni retirades temporals de tractament i considerant la dosi màxima per dupilumab (que correspon a un pes > 60 kg) i que és igual a la dels adults.

Taula 25. Estimació de l'impacte econòmic en població adulta

	Escenari actual			Escenari potencial		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població diana	2.388	2.388	2.388	2.388	2.388	2.388
Pacients tractats	542	830	1.118	542	830	1.118
Pacients incidents	288	288	288	288	288	288
Total	829	1.118	1.405	829	1.118	1.405
DUPI 300mg Q2W	(100%)	(100%)	(100%)			
incidentes	288	288	288	190 (66%)	144 (50%)	131 (45,4%)
mant	542	830	1.118	542	733	877
ABRO 200mg						
incidentes				16 (5,6%)	24 (8,33%)	26 (9,1%)
mant				-	16	40
BARI 4 mg						
incidentes				16 (5,6%)	24 (8,33%)	26 (9,1%)
mant				-	16	40
UPA 30mg						
Incidents				16 (5,6%)	24 (8,33%)	26 (9,1%)
mant				-	16	40
TRALO 300mg Q2W						
Incidents				49 (17%)	72 (25%)	79 (27,3%)
mant				-	49	121
Cost anual per tractament (€)						
DUPI 300mg Q2W	12.743.577	17.107.209	21.470.841	11.201.620,5	13.371.781,5	15.349.052,5
ABRO 200mg				188.248,32	470.620,8	776.524,32
BARI 4 mg				188.248,32	470.620,8	776.524,32
UPA 30mg				376.496,64	941.241,60	1.553.048,64
TRALO 300mg Q2W				770.978,25	1.875.285,9	3.076.337,25
Impacte pressupostari (€)	12.743.577	17.107.209	21.470.841	12.537.343,7	17.129.550,6	21.531.486,8
Cost agregat a 3 anys (€)		51.321.627			51.198.381,1	
Diferència escenari base - potencial(€)						- 123.245,90

ABRO: abrocitinib. BARI: baricitinib. DUPI: dupilumab. Mant: manteniment. P&F: preu i finançament. TRALO: tralokinumab. UPA: upadacitinib.

Taula 26. Estimació de l'impacte econòmic en població adolescent

	Escenari actual			Escenari potencial		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població diana de l'estudi	637	637	637	637	637	637
Dupilumab 300mg Q2W	(4,5%) 29	(5%) 32	(5,5%) 35	(3,6%) 23	(3,5%) 22	(3,3%) 21
Upadacitinib 15 mg				(0,9%) 6	(1,5%) 10	(2,2%) 14
Cost del tractament (€)						
Dupilumab 300mg Q2W	439.393,5	484.848,0	531.302,5	348.484,50	333.333,0	318.181,5
Upadacitinib 15mg				141.186,24	235.310,40	329.434,56
Cost anual	439.393,5€	484.848,0€	531.302,5€	489.670,74€	568.643,40	647.616,06€
Cost agregat a 3 anys	1.454.544€			1.705.930,20€		
Diferència	+251.386,2					

Contemplant un escenari de tres anys, amb les assumpcions anteriors, la incorporació dels nous fàrmacs en la població adulta suposa un estalvi de 123.245,90€ respecte l'escenari actual.

Contemplant un escenari de tres anys, amb les assumpcions anteriors, la incorporació dels nous fàrmacs en la població adolescent suposa un cost de 251.386,20€ respecte l'escenari actual.

Principals limitacions de l'impacte econòmic

1. El nombre de pacients adults que inicien el tractament cada any s'ha estimat a partir de l'experiència limitada de dos anys de tractament amb dupilumab. A més, aquest càlcul s'ha aplicat a pacients prevalents susceptibles de tractament sistèmic. En la població adolescent es desconeix el percentatge de nous pacients per any candidats a aquests tractaments.
2. No es disposa de les condicions de preu ni finançament d'abrocitinib i s'ha assumit el preu de l'alternativa més econòmica.
3. No es coneix, com serà l'ús dels nous fàrmacs a la pràctica clínica (períodes de descans, optimitzacions de dosi o pautes, tolerància i per tant seqüencialitat, entre d'altres).
4. No es coneix el percentatge d'ús de cada fàrmac en l'escenari potencial. S'ha partit de l'opinió dels experts i les estimacions facilitades pels laboratoris dels fàrmacs avaluats.

9. Annexes

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children.

El document de posicionament de l'*European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD) de l'*European Academy of Dermatology and Venerology* (EADV) no inclou, encara, els fàrmacs avaluats en els algorismes de tractament. En relació als inhibidors de JAK es destaca la rapidesa de l'efecte, considerant-los tractaments potents en la DA en adults i adolescents. Destaca la necessitat de seleccionar la dosi més adequada pel tractament crònic així com l'avaluació de la seguretat a llarg termini atès el risc associat de neoplàsies, d'infeccions greus i trombosi venosa. Es considera que els inhibidors de JAK amb una major selectivitat sobre JAK- 1 (abrocitinib i upadacitinib) podrien tenir menys EA que altres inhibidors de JAK menys selectius. Respecte a tralokinumab només es fa menció de l'eficàcia demostrada en estudis inicials.(2)

Avaluacions per altres organismes

Taula 27. Recomanacions d'altres organismes sobre el tractament amb.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Abrocitinib		Baricitinib		Upadacitinib			Tralokinumab	
		Mono	CT	Mono	CT	Mono	CT	Adolescents	Mono	CT
NICE (47)	Anglaterra									
SMC (48,49)	Escòcia									
CADTH(50,51)	Canadà									
HAS (52–54)	França			ASMR V	ASMR V	ASMR IV	ASMR IV	ASMR V	ASMR V	ASMR V
IQWiG (55–58)	Alemanya	C/M*	C/M*	ND	ND	C/ND**	C/ND**	ND	ND	ND

Taronja: decisió favorable al finançament en pacients candidats a tractament sistèmic amb fracàs, contraindicació o intolerància a ciclosporina. **Vermell:** decisió negativa al finançament. **Gris:** en procés d'avaluació. **Negre:** no avaluat.

C: benefici afegit considerable. M. Benefici afegit major. ND: benefici afegit no demostrat.*Abrocitinib en < 40 anys: benefici afegit considerable. Abrocitinib en ≥40 anys: benefici afegit major. **Upadacitinib 15mg es considera que té un benefici afegit no demostrat. Upadacitinib 30mg es considera que té un benefici considerable o major.

ASMR: del francès, *Amélioration du service médical rendu*. Escala de valoració del benefici clínic real. ASMR IV: benefici menor. ASMR V: benefici inexistent o manca de progrés terapèutic. Aquesta escala està implicada en la fixació del preu d'un medicament reemborsable. CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. HAS: Haute Autorité de Santé. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. IQWiG: de l'alemany, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. SMC: Scottish Medicines Consortium

Es disposa d'Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) per baricitinib, upadacitinib i tralokinumab. En els tres casos, l'IPT conclou que els pacients amb DA de moderada a greu i d'acord amb els criteris de finançament són candidats a inhibidors d'IL (dupilumab o tralokinumab) o inhibidors de JAK (baricitinib o upadacitinib). No obstant, els inhibidors d'IL presenten un perfil de seguretat més favorable que els inhibidors de JAK que, si bé es poden administrar per via oral, presenten un perfil de seguretat més complex i requereixen de monitorització estreta. Per altra banda, en base als criteris de finançament, en la selecció del tractament caldrà considerar els criteris d'eficiència. (40,59,60)

Annex 2. Escales de valoració de signes i símptomes de la malaltia

Taula 28. Escales de signes i símptomes i gravetat més emprades en la DA. (9,61,62)

	Comentaris
Escales de gravetat	
Eczema Area and Severity Index (EASI) - signes	Mesura la gravetat segons els signes: eritema, induració/papulació/edema, excoriacions i liquenificació; tant en intensitat com en extensió. No mesura símptomes. Rang: 0-72. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (DA moderada: 8-21; DA greu: 22-50; DA molt greu: 51-72). MCID: 6,6
Investigator's Global Assessment (IGA) - signes	Mesura la gravetat de la DA segons la intensitat dels signes: eritema, papulació /edema, exsudats /crostes, excoriacions, escamació i liquenificació. Rang: 0-4. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (aclarament total=0; aclarament gairebé total=1; DA lleu=2; DA moderada=3; DA greu=4). MCID no establerta
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) – signes i símptomes	Mesura la gravetat de la malaltia informada per l'investigador (signes: eritema, edema/papulació, excoriacions, liquenificació, exsudats /crostes i sequedat, sagnat) i els símptomes informats pel pacient (pruïja i trastorns del son), tant en intensitat com en extensió. Rang: 0-103. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (DA Moderada: 26 - 50; DA greu 50 - 103) . MCID: 8,7
Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD)	Eina per determinar la gravetat dels símptomes associats a la DA a partir de la percepció del pacient (PRO). Aquesta eina s'ha validat per utilitzar-la en el marc d'assajos clínics d'acord amb les guies de les agències reguladores. Compren 11 ítems, la puntuació va de 0 (absent) a 10 (extrem).
Escala de pruïja	
Numerical rating scale (NRS) for pruritus o escala numèrica de la pruïja	Mesura la intensitat de la pruïja. Rang: 0-10. Les puntuacions més altes indiquen més intensitat de prurit: (Des de ≥ 3 fins a < 7 –moderat. Des de ≥ 7 fins a < 9 –greu. ≥ 9 –molt greu). MCID : 4
Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS)	Qüestionari de 3 ítems que respon el propi pacient i que valora l'impacte del prurit en el son, en la última nit. El primer ítem de l'escala és la dificultat per dormir, l'ítem 2 és el número de despertars i l'ítem 3 és la dificultat per tornar a dormir. MCID: millora de 1,5 o més punts en l'ítem 2.(8)
Escales de dolor cutani	
Numerical rating scale (NRS) for Skin Pain o escala numèrica de dolor cutani	Mesura el dolor cutani en les últimes 24 hores. La respon el propi pacient i consta d'11 punts horitzontals (de 0 a 10) essent 0 "no dolor" i 10 "el pitjor dolor imaginable". MCID: 4
Escales de símptomes i de qualitat de vida	
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	Mesura la qualitat de vida relacionada amb la salut en malalties de la pell. Rang: 0-30. Les puntuacions més altes indiquen menys qualitat de vida (6-10: afectació moderada. 11-20: gran afectació. 21-30: afectació extrema). MCID: 4
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Mesura els símptomes d'ansietat i depressió informats pel pacient. Hi ha una sub-escala d'ansietat (HADS-A) i una altra de depressió (HADS-D) Rang:0-42 (sub-escalas: 0-21). Les puntuacions més altes indiquen una càrrega més gran de símptomes (pacients amb ansietat o depressió > 8) MCID no establerta
Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)	Mesura la freqüència dels símptomes informats pel pacient (pruïja i trastorns del son) i dels signes de crostes/exsudats, sequedat, esquerdes/fissures. Rang: 0-28. Les puntuacions més altes indiquen més simptomatologia: (8-16: moderada. 17-24: greu. 25-28: molt greu). MCID: 3,4

Bibliografia

1. Protocolo farmacoclinico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes Dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica en adults candidats a tractament sistèmic 30/32 adults en el sistema nacional de salud. Madrid (España): Minist [Internet]. [cited 2021 Dec 27]. Available from:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf
2. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2717–44.
3. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - variation. Rinvoq® (upadacitinib). EMEA/H/C/004760/X/0006/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juny 2021 [Internet]. [cited 2021 Dec 27]. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
4. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136–43.
5. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):623–33.
6. Fitxa tècnica de Adtralza® (tralokinumab).LEO PHARMA A/S. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Juny 2021.
7. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2020 Dec;156(12):1333–43.
8. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Apr;111(3):205–21.
9. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - variation. Olumiant® (baricitinib). EMEA/H/C/004760/X/0006/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); setembre 2020 [Internet]. [cited 2021 Dec 27]. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf
10. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1519–31.
11. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657–82.
12. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - variation. Adtralza® (tralokinumab). EMEA/H/C/004760/X/0006/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2021 [Internet]. [cited 2021 Dec 27]. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf
13. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(1):35–46.
14. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1393–401.
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent) en dermatitis atópica. 3/2019. V2. Madrid (España): Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS);marzo, 2020 [Internet]. [cited 2021 Dec 29]. Available from:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x48039>
16. Fitxa tècnica de Dupixent® (dupilumab).SANOFI-AVENTIS GROUPE. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Setembre 2017. Última revisió: octubre 2019.
17. Fitxa tècnica de Olumiant® (baricitinib).ELI LILLY NEDERLAND B.V.. KG. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Març 2017. Última revisió: Novembre 2021.
18. Fitxa tècnica de Rinvoq® (upadacitinib).ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Desembre 2019. Última revisió: octubre 2021.

19. Fitxa tècnica de Cibinqo® (abrocitinib).Pfizer Europe MA EEIG. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Desembre 2021. [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211593014/FT_1211593014.pdf
20. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2020 Jul;396(10246):255–66.
21. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2020 Aug;156(8):863–73.
22. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(12):1101–12.
23. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242–55.
24. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England). 2021 Jun;397(10290):2151–68.
25. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2021 Jun;397(10290):2169–81.
26. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug;
27. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J-P, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437–49.
28. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450–63.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - variation. Civinco® (abrocitinib). EMEA/H/C/005452/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); desembre 2021 [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>
30. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology*. 2021 Jun;157(6):691–9.
31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan of Cibinqo (abrocitinib) [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cibinqo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
32. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan of Olumiant (baricitinib) [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/olumiant-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan of Rinvoq (upadacitinib). Actualitzat l'octubre de 2021 [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rinvoq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan of Adtralza (tralokinumab) [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/adtralza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
35. 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* (London, England). 2022 Jul;400(10348):273–82.
36. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):104–12.
 37. 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 dermatology*. 2021 Sep;157(9):1047–55.
 38. Guterma J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*. 2021 Oct;
 39. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dupilumab per al tractament de la dermatitis atòpica en pacients adults candidats a tractament sistèmic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020. [Internet]. Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/dupilumab-dermatitis-atopica/informe-tec-CAMH-dupilumab-dermatitis-atopica.pdf
 40. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tralokinumab (Adtralza) en Dermatitis atópica PT/V2/23/2022. Madrid (España): Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); julio, 2022 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_23-2022-Adtralza.pdf?x42382
 41. Pereyra-Rodríguez J-J, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life* (Basel, Switzerland). 2021 Sep;11(9).
 42. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2022 May;158(5):523–32.
 43. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) C for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 31]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started_en.pdf
 44. S V, A G, S B, P A, R M, R P. Disease Severity and Control in Adults with a History of Moderate and/or Severe Atopic Dermatitis: Results from a Large Patient and Physician Survey in the United Kingdom, Germany, and France. 19th Annu Eur Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res Congr. 2016;
 45. A A, W W, V G-H. 244 Risk of contraindication and drug-drug interaction (DDI) with use of systemic immunosuppressants (IMMs) in adult patients with atopic dermatitis (AD). *J Invest Dermatol*. 2017;
 46. 2022. Informe de resultados de los pacientes con dermatitis atópica grave en tratamiento con dupilumab registrados en VALTERMED. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y farmacia. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/farmacologia/valtermed/docs/20220228_Informe_VALTERMED_Dupilumab.pdf
 47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [TA681] [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681>
 48. Consortium SM. baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablets (Olumiant®). SMC2337. [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6030/baricitinib-olumiant-final-may-2021-for-website.pdf>
 49. Consortium SM. tralokinumab 150mg solution for injection in prefilled syringe (Adtralza®). SMC2403. [Internet]. 10/12/2021. [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6589/tralokinumab-adtralza-final-december-2021-docx-for-website.pdf>
 50. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. (Draft) Upadacitinib. [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0685_Rinvoq_AD_-_Draft_CADTH_Recommendation_for_posting.pdf
 51. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement

- Recommendation Tralokinumab (Adtralza) [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0689_Adtralza - Confidential Final CADTH Rec-Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0689_Adtralza_-_Confidential_Final_CADTH_Rec-Final.pdf)
52. Haute Autorité de Santé. ADTRALZA 150 mg (tralokinumab) [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19433_ADTRALZA_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19433.pdf
 53. Haute Autorité de Santé. RINVOQ (upadacitinib hémihydraté) (dermatite atopique) [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19376_RINVOQ_PIC_EI_INS_Avisd%C3%A9f_CT19376.pdf
 54. Haute Autorité de Santé. OLUMIANT - Dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte (baricitinib) [Internet]. Available from: 08/047/2021
 55. IQWiG. [A22-60] Abrocitinib (atopic dermatitis) - Addendum to Commission A22-06. Actualització 07.07.2022 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-60.html>
 56. IQWiG. [A21-116] Upadacitinib (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Actualització 01.12.2021 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-116.html>
 57. IQWiG. [A20-95] Baricitinib (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Actualització 15.02.2021 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-95.html>
 58. IQWiG. [A21-94] Tralokinumab (atopic dermatitis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Actualització:15.10.2021 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-94.html>
 59. Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq) en dermatitis atópica. PT/V1/31/22. Madrid (España): Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); mayo, 2022 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_31-2022-Rinvoq-DA.pdf?x42382
 60. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant) en dermatitis atópica. PT/V1/30/22. Madrid (España): Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); mayo, 2022 [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_30-2022-Olumiant.pdf?x42382
 61. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):606–15.
 62. Hall R, Lebwohl MG, Bushmakin AG, Simpson EL, Gooderham MJ, Wollenberg A, et al. Development and Content Validation of Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe AD. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):221–33.