

INFORME SOBRE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA **Informe de RINVOQ® (*upadacitinib*) en espondiloartritis axial no radiográfica.**

Fecha de publicación: 12 de enero de 2023

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis axial (EspAax) se define como una enfermedad articular crónica inflamatoria con afectación predominante de las articulaciones sacroilíacas y el esqueleto axial¹. Si la inflamación persiste, suele dar lugar a un daño estructural anatómico irreversible a ese nivel que suele ser visible mediante radiografía convencional o técnicas de imagen más sofisticadas, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada. Actualmente, la EspAax se clasifica en dos subtipos: la espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r), tradicionalmente conocida como espondilitis anquilosante (EA), y la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr). Este segundo subtipo se caracteriza por la ausencia de daño estructural visible en la radiografía simple de pelvis, definido mediante los criterios de sacroilitis de Nueva York². La EspAax-nr engloba tanto pacientes con una corta evolución de la enfermedad como aquellos otros en los que la inflamación permanece controlada (bien de forma espontánea o con algún tipo de intervención) y por tanto no produce daño estructural. La prevalencia de la EspAax oscila entre el 0,5-1% de la población. Actualmente, en el momento del diagnóstico aproximadamente el 50% de los pacientes se clasifica como EspAax-nr aunque se estima que este porcentaje aumentará a medida que se diagnostiquen pacientes en una fase más temprana de la enfermedad³.

La EspAax suele comenzar en la segunda o tercera década de la vida, siendo frecuente que afecte a muchas facetas de la vida del paciente, tanto laboral, como familiar, social y económica por lo que suele mostrar una elevada carga de enfermedad. La manifestación clínica más común es el dolor lumbar crónico, que suele ser de características inflamatorias. Otras manifestaciones frecuentes de la enfermedad son la rigidez matutina, trastornos del sueño, fatiga junto a limitación de la movilidad y de la función física. También es frecuente que estos pacientes tengan manifestaciones periféricas (artritis, dactilitis y entesitis) y/o extra-musculoesqueléticas (uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis). La enfermedad suele cursar en brotes, pero si la

inflamación persiste, da lugar a un daño estructural irreversible que se asocia con mayor incapacidad funcional y peor calidad de vida⁴.

El objetivo terapéutico en los pacientes con EspAax es maximizar la calidad de vida mediante el control de síntomas y signos de la enfermedad, preservando el daño estructural y la funcionalidad a largo plazo⁵. Para ello, se recomienda establecer como objetivo terapéutico la remisión o, como alternativa, la baja actividad de la enfermedad. En la actualidad, se recomienda el uso del índice Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) para evaluar la actividad de la enfermedad, de tal forma que se define remisión (enfermedad inactiva) como un ASDAS < 1.3 y baja actividad de la enfermedad como ASDAS <2.1.

El tratamiento de la EspAax-nr debe combinar estrategias no farmacológica y farmacológica⁶. Actualmente, los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales o inhibidores de la COX-2 son el tratamiento farmacológico de primera línea. No obstante, la eficacia de los AINE es limitada, los efectos adversos por su uso continuo a largo plazo son frecuentes y no han demostrado de forma inequívoca que modifiquen el curso natural de la enfermedad. En la segunda línea de tratamiento de la EspAax-nr, se utilizan los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- α o los inhibidores de la interleucina (IL)-17 y FAME sintéticos dirigidos, representados por los inhibidores de las Janus quinasas (JAK)⁵.

A pesar de la disponibilidad de varias opciones de tratamiento, sólo entre el 40 y el 50% de los pacientes con EspAax logran una respuesta clínica adecuada y una proporción aún menor (aproximadamente el 10-20%) logra la remisión en un plazo de 16 a 24 semanas de tratamiento, según datos de ensayos clínicos⁷. Los datos sobre las diferentes opciones terapéuticas proceden principalmente de ensayos controlados contra placebo, sin que existan hasta la fecha estudios comparativos *head to head* sobre la eficacia de diferentes fármacos con indicación en la EspAax-nr. Es habitual que en la práctica clínica sea necesario utilizar secuencialmente distintos fármacos a lo largo del tratamiento del paciente debido a falta de respuesta, ya sea 1^o o 2^a o por efecto

adverso. En este contexto, es esencial adoptar un enfoque personalizado, basado en las necesidades individuales y respaldado por evidencia científica cuando esté disponible.

RINVOQ® (UPADACITINIB)⁸

Nombre del medicamento

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada.

Indicación terapéutica en EspAax-nr

RINVOQ 15 mg una vez al día está aceptado por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la EspAax-nr activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada y/o imagen por resonancia magnética, con respuesta inadecuada a AINE.

Mecanismos de acción y Farmacología

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las JAK. Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de múltiples receptores de citoquinas y de factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas homo o heterodiméricas para activar a miembros de la familia de los activadores de la transcripción (STATs) que interaccionan en el núcleo celular modulando una miríada de genes diana. En términos generales, JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, mientras que JAK2 está implicada en la maduración de los hematíes, y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos.

En ensayos con células humanas, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3. Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada esta enzima. La exposición a upadacitinib aumenta cuando se

administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo). La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir su efecto terapéutico. El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (p. ej. antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los ensayos clínicos).

Posología y suspensión por ineficacia

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con EspAax que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Forma de administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

Contraindicaciones

Según ficha técnica, las contraindicaciones de RINVOQ son las siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tuberculosis activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencia específica

El 28 de octubre de 2022 la EMA publicó las recomendaciones del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) para minimizar el riesgo de efectos secundarios graves con los inhibidores de JAK. Se realizó una revisión de los datos disponibles incluyendo un ensayo clínico de no inferioridad comparando la seguridad del inhibidor de la JAK Xeljanz® (tofacitinib) con un inhibidor del TNF en pacientes con artritis reumatoide mayores de 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular⁹, además se analizaron los resultados preliminares de un estudio observacional con Olumiant® (baricitinib), otro inhibidor de la JAK, en pacientes con artritis reumatoide. Durante la revisión, el PRAC solicitó el asesoramiento de un grupo de expertos formado por reumatólogos, dermatólogos, gastroenterólogos y representantes de los pacientes. La revisión confirmó que Xeljanz® aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares graves, cáncer, tromboembolismos venosos, infecciones graves y muerte por cualquier causa en comparación con los inhibidores del TNF- α . El PRAC decidió extrapolar estas recomendaciones de seguridad a todas las indicaciones aprobadas de los inhibidores de la JAK en trastornos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa, dermatitis atópica y alopecia areata). El Comité recomendó utilizar estos medicamentos (incluyendo upadacitinib) en los siguientes pacientes sólo si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas: mayores de 65 años, personas con riesgo de sufrir problemas cardiovasculares graves (como infarto de miocardio o ictus), fumadores o que lo hayan sido durante mucho tiempo en el pasado y personas con mayor riesgo de cáncer. El Comité también recomendó utilizar los inhibidores de la JAK (incluyendo upadacitinib) con precaución en pacientes con factores de riesgo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas profundas (tromboembolismo venoso, TEV) distintos de los enumerados anteriormente¹⁰.

Estudio SELECT-AXIS 2

Diseño del estudio

La eficacia y la seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo de 52 semanas de duración en

pacientes de 18 años o más con EspAax-nr activa denominado SELECT-AXIS 2¹¹. El estudio SELECT-AXIS 2 incluyó 314 pacientes con EspAax-nr activa con respuesta inadecuada a al menos dos AINE, o con intolerancia o contraindicación para AINE. Los pacientes debían presentar signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) por encima de límite de la normalidad (2.87 mg/L) o sacroilitis en imagen por resonancia magnética (RM) o ambos, y sin evidencia radiográfica definitiva de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. Los pacientes presentaban enfermedad activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 y la evaluación del paciente en la puntuación total del dolor lumbar ≥ 4 según una escala de valoración numérica de 0–10 en las visitas de selección y de inicio. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de EspAax-nr durante una media de 9,1 años y el 29,1 % de los pacientes estaba recibiendo tratamiento concomitante con FAME sintético convencional. El 32,9 % (n=103) de los pacientes incluidos presentaba una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con FAME biológico (88 pacientes a anti-TNF- α y 16 pacientes a anti-IL-17). Los pacientes recibieron de forma doble ciega upadacitinib 15 mg una vez al día (n=156) o placebo (n=157). En la semana 52, todos los pacientes aleatorizados a placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg una vez al día. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ASAS40 en la semana 14. El estudio incluyó una extensión a largo plazo de hasta 2 años de la que no hay información disponible.

Eficacia

En el estudio SELECT-AXIS 2, una mayor proporción, estadísticamente significativa, de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzó una respuesta ASAS40 en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 1). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento en todos los puntos temporales desde la semana 2 a la 14¹¹.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a mejoras en los componentes individuales de la respuesta ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación del dolor lumbar total, rigidez matutina y función física) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 1). Se demostró

la eficacia de upadacitinib 15 mg comparada a placebo independientemente del sexo, índice de masa corporal, la duración de síntomas de la enfermedad, la elevación de la PCR inicial y la presencia de sacroilitis por RM. Análisis de subgrupos mostró en porcentaje numérico de pacientes, aunque sin suficiente potencia estadística, una consistente mejor respuesta por ASAS40 al upadacitinib que al placebo a las 14 semanas en el grupo de pacientes naive a biológicos, así como en los que habían presentado una respuesta inadecuada a anti-TNF- α y a inhibidores de la IL-17.

Respuesta de la función física y calidad de vida

Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con los tratados con placebo según la evaluación mediante BASFI en la semana 14 (-1.47 vs -2.61, $p < 0.0001$)¹¹. Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud basales según el índice de salud ASAS (ASAS-HI) en comparación con placebo (en la semana 14 (-1.48 vs -3.26, $p = 0.0001$)¹¹.

Medidas objetivas de inflamación

Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se reportaron como cambio en la puntuación del índice de Canadá SPARCC para las articulaciones sacroilíacas con respecto al inicio. En la semana 14, se observó una mejoría significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo (0.56 vs -2.49, $p < 0.0001$)¹¹.

Seguridad

En general, upadacitinib fue bien tolerado y el perfil de seguridad observado en pacientes con EspAax-nr activa tratados con upadacitinib 15 mg/día fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y EspAax-r^{12,13,14}. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Los datos del estudio SELECT-AXIS 2 reportaron un perfil de seguridad de upadacitinib similar a placebo en cuanto a eventos adversos (48% upadacitinib vs 46% placebo). Pocos pacientes tuvieron eventos adversos severos graves (2,6% en el grupo de upadacitinib vs 1,3% en el grupo placebo) durante la evaluación de las 14 semanas. Asimismo, la cifra de pacientes con infecciones graves fue baja en ambos grupos (1% en el grupo de upadacitinib vs 1% en el grupo placebo). Cabe destacar que en SELECT AXIS-2 los pacientes con EspAax-nr tratados con upadacitinib no experimentaron eventos cardiovasculares adversos importantes ni tromboembolismos venosos durante las 14 semanas. No obstante, tanto el tamaño de la base de datos de seguridad, así como la limitada exposición de los pacientes a upadacitinib limitan las posibilidades de detectar eventos de baja frecuencia con latencias a veces largas.

Por otro lado, el 28 de octubre de 2022 la EMA publicó las recomendaciones del Comité de Seguridad (PRAC) para minimizar el riesgo de efectos secundarios graves con los inhibidores de JAK para trastornos inflamatorios crónicos (PRAC)¹⁰.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El ensayo clínico SELECT-AXIS 2 demostró la eficacia de upadacitinib 15 mg al día en pacientes con EspAax-nr, evaluada por medidas reportadas por el paciente para la actividad de la enfermedad y también en otros dominios relevantes como el dolor, la rigidez matutina, fatiga, función física y calidad de vida a las 14 semanas de tratamiento. Además, también demostró mejoría en parámetros objetivos de actividad de la enfermedad, reportados como una disminución de los valores de la PCR y de las lesiones inflamatorias en RM de articulaciones sacroilíacas y columna.

Como limitaciones, se ha de mencionar que hasta la fecha solo se dispone de este único ensayo clínico que haya evaluado la eficacia de upadacitinib en pacientes con EspAax-nr, con datos a 14 semanas. No obstante, se dispone de datos de otros dos ensayos clínicos realizados en pacientes con EspAax-r, que forma parte del mismo espectro de la enfermedad. Los datos de ambos ensayos clínicos demostraron la eficacia de upadacitinib comparada con placebo en pacientes con EspAax-r. Por otro lado, no disponemos actualmente de los datos a 102 semanas en

pacientes con EspAax-nr pero se espera que estén disponibles próximamente. Otra limitación es la falta de estudios específicos que evalúen la eficacia de upadacitinib en pacientes con EspAax-nr que hayan fallado al tratamiento previo con uno o más FAME biológicos, incluyendo el motivo del fallo. Sólo el 33% de los pacientes incluidos en el SELECT-AXIS 2 había estado previamente expuesto a algún FAME biológico, lo cual limita la potencia de la evidencia para valorar la eficacia en este subgrupo de pacientes. Por otro lado, fue el primer estudio en incluir pacientes con EspAax-nr que habían recibido previamente un inhibidor de la IL-17. Por último, también se ha de destacar la ausencia de estudios *head to head* que compare la eficacia de upadacitinib en pacientes con EspAax-nr y estudios de estrategia terapéutica que evalúen los factores pronósticos de respuesta a upadacitinib y otros fármacos disponibles para tratar la EspAax-nr. En este sentido, la Tabla 2 muestra una comparativa con otras alternativas terapéuticas en estos pacientes, pues no existen datos de ningún estudio head to head disponible en pacientes con EspAax-nr.

Evaluaciones por otros organismos

El uso de RINVOQ en pacientes con EspAax-nr ha sido aprobado por otras agencias de medicamentos nacionales, entre las cuales se incluyen National Institute for Clinical Excellence (NICE), Agencia Canadiense de Medicamentos (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH), la Agencia Francesa (Haute Autorité de Santé, HAS) y el instituto independiente para la calidad y la eficiencia en la atención de la salud alemán (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG).

Valoración del beneficio clínico

A través del programa de desarrollo clínico fase III SELECT AXIS-2 en EspAax-nr activa, upadacitinib ha demostrado ser eficaz de una forma sostenida, mejorando múltiples síntomas y signos de la enfermedad¹¹. Upadacitinib está indicado para el tratamiento de la EspAax-nr activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la PCR y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE. Upadacitinib es una alternativa innovadora, que parece ofrecer mejoría de los

síntomas de EspAax-nr en pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico o en los casos en los que su uso esté contraindicado. Upadacitinib en administración oral (15mg una vez al día) se mantienen a temperatura ambiente lo hace conveniente tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios. Por último, upadacitinib es una opción de tratamiento óptima para los pacientes con EspAax-nr que presentan manifestaciones clínicas de enfermedad inflamatoria intestinal.

Discusión

En pacientes con EspAax-nr upadacitinib ha mostrado ser eficaz tras respuesta inadecuada a AINE. Además, también ha demostrado un mejor % numérico de respondedores respecto de placebo en pacientes con falta de respuesta a FAME biológicos, incluyendo por primera vez pacientes con exposición previa a inhibidores de IL-17 y no solo a inhibidores del TNF- α . No obstante, es necesario disponer de datos a largo plazo que confirmen la eficacia sostenida de upadacitinib en pacientes con EspAax-nr. Por otro lado, es el primer fármaco de administración oral disponible para el tratamiento de la EspAax-nr lo que se debe de considerar como un valor añadido para algunos pacientes según las características y preferencias individuales. Por tanto, upadacitinib representa hoy en día una alternativa terapéutica en pacientes con EspAax-nr, tanto en aquellos que no respondan a AINE como en aquellos que hayan recibido previamente algún FAME biológico¹⁵. Sin embargo, sería conveniente disponer de estudios con suficiente potencia estadística analizando la eficacia del upadacitinib en pacientes con EspAax-nr y fallo a biológicos, así como de estudios de comparación directa que analicen la eficacia y la seguridad de este inhibidor de la JAK con FAME biológicos.

Hasta el momento, upadacitinib también ha demostrado tener un buen perfil de seguridad en la EspAax-nr, pero es necesario que se realicen estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento a largo plazo para confirmar este perfil de seguridad.

CONCLUSIONES

En pacientes con EspAax-nr upadacitinib ha mostrado ser eficaz tras la respuesta inadecuada a AINE. Upadacitinib representa hoy en día una alternativa terapéutica en pacientes con EspAax-nr, tanto en aquellos que no respondan a AINE como en aquellos que hayan recibido inhibidores de TNF o IL-17. Su administración oral es un aspecto diferencial de otras alternativas terapéuticas disponibles a día de hoy para tratar a los pacientes con EspAax-nr.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la EspAax-nr activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a al menos dos fármacos AINE. Además, upadacitinib también parece ser eficaz en pacientes con EspAax-nr con signos objetivos de inflamación que han sido previamente tratados con terapia biológica (inhibidor del TNF- α o de la IL-17). Upadacitinib tiene un mecanismo de acción novedoso y único para pacientes con EspAax-nr. Presenta un perfil de seguridad adecuado, según lo avala la aprobación por la EMA y AEMPS. Todo ello sustenta el uso de upadacitinib como FAME de primera línea tras el fallo a al menos dos AINE o de segunda línea tras el fallo a uno o más FAME biológicos (inhibidor del TNF/ IL-17). No obstante, se han de tener en cuenta las contraindicaciones según ficha técnica⁸ y las recomendaciones del informe emitido por el PRAC de la EMA para minimizar el riesgo de efectos secundarios graves con los inhibidores de JAK para trastornos inflamatorios crónicos¹⁰.

REFERENCIAS

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* (London, England). 2017;390(10089):73-84.
2. Garrido-Cumbrera M, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Zarco P, Sastre C, Sanz-Gómez S, et al. Similarities and differences between non-radiographic and radiographic axial spondyloarthritis: The patient perspective from the Spanish atlas. *Reumatología clínica*. 2022;18(3):169-76.
3. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(12):1511-21.

4. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2017. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualizaci%C3%B3n-2017_DEF_web.pdf
5. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022.
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):3-17.
7. Benavent D, Navarro-Compán V. Understanding the paradigm of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*. 2021;40(2):501-12.
8. Rinvoq®. Ficha técnica o Resumen de las características del Producto. 2022 [cited 2022 Jun 20];May. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf
9. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2022;386(4):316-26.
10. Informe de la Agencia Europea del Medicamento emitido por el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
11. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10349):369-79.
12. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(3):304-11.

13. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2022;74(1):70-80.
14. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, Sieper J, Van den Bosch F, Kim TH, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD open*. 2022;8(2).
15. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2019;58(2):197-205.
16. Rueda-Gotor J, Ferraz-Amaro I, Genre F, González Mazón I, Corrales A, Portilla V, et al. Cardiovascular and disease-related features associated with extra-articular manifestations in axial spondyloarthritis. A multicenter study of 888 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2022;57:152096.

Tabla 1. Resultados eficacia en el ensayo SELECT-AXIS 2. Criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 14.

Variable evaluada en el estudio	Placebo (N=157)	Upadacitinib 15 mg (N=156)	
Resultado principal			P
ASAS40* % pacientes (IC del 95%)	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1, 52,7)	<0.0001**
Resultados secundarios de interés			
ASAS20* % pacientes (IC del 95%)	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1)	<0.0001**
Remisión parcial ASAS % pacientes (IC del 95%)	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7)	=0.0035**
BASDAI50 % pacientes (IC del 95%)	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1)	<0.0001**
Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21)	<0.0001**
Enfermedad inactiva ASDAS % de pacientes (IC del 95 %)	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6)	=0.0063**
Baja actividad de la enfermedad ASDAS % de pacientes (IC del 95 %)	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1)	<0.0001**
Abreviaturas: ASAS20 (o ASAS40) = mejoría ≥ 20 % (o ≥ 40 %) según ASAS; ASDAS-PCR = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante para la proteína C-reactiva; BASDAI = índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath; PBO = placebo; UPA= upadacitinib			

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

** Indica una significación estadística ajustada a la multiplicidad en el nivel 0,05 de dos lados.

Para las variables binarias, los resultados se basan en el análisis de la imputación para no respondedores junto con imputación múltiple. Para las variables continuas, los resultados se basan en el cambio en la media de mínimos cuadrados con respecto al inicio utilizando modelos mixtos para el análisis de las medidas repetidas.

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares							
Nombre	Upadacitinib	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Ixekizumab	Secukinumab
Presentación	Comprimidos de liberación prolongada	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Pluma precargada	Jeringa o pluma precargada
Posología	15 mg/día	25 mg 2 veces a la semana (intervalo de 72-96h) o 50 mg una vez a la semana	40 mg cada 2 semanas	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semana o 400 mg cada 4 semanas	50 mg cada 4 semana Con peso corporal > 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar aumentar la dosis a 100 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes	160 mg semana 0 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. De acuerdo con la respuesta clínica la dosis se puede aumentar a 300 mg cada 4 semanas
Indicación aprobada en FT para EspAax-nr	EspAax-nr con signos objetivos de inflamación como indica PCR elevada y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE.	EspAax-nr grave con signos objetivos de inflamación, como PCR elevada y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE.	EspAax grave sin evidencia radiográfica de EA con signos objetivos de inflamación, como PCR elevada y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE.	EspAax-nr grave con signos objetivos de inflamación, como PCR elevada y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE.	EspAax-nr activa y grave con signos objetivos de inflamación, como PCR elevada y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE.	EspAax-nr activa con signos objetivos de inflamación confirmados por PCR elevada y/o imagen por RM, con respuesta inadecuada a AINE.	APs activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos FAME Psoriasis, APs,
Otras Indicación aprobadas	AR, APs, EA, DA y CU	AR, AIJ, APs, EA y psoriasis	AR, AIJ, APs, EA, psoriasis, HS, EC, CU y uveítis	AR, APs, EA y psoriasis	AR, APs, EA y CU	APs, EA y psoriasis	APs, EA y psoriasis
Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo y reversible de las JAK	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe la actividad del TNF- α	Inhibe IL-17A	Inhibe IL-17A
Efectos adversos	IRVA, bronquitis, herpes zóster, herpes simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, aumento CPK, aumento ALT,	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, bronquitis, infección urinaria, infección cutánea	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea	Muy frecuentes: ninguno Frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, leucopenias, cefalea, HTA, náuseas	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior -Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción	Infección del TRS, Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas, Reacciones en el lugar de la inyección.	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea, náuseas Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta,

Otras características diferenciales	Administración oral diaria	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración SC cada 2 semanas No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada y en caso de espondiloartropatía pediátrica, se deberá estudiar y personalizar la posología	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas El fármaco no ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor.	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).	Administración SC, una vez al mes La información en pacientes ≥ 75 años es escasa. No se ha estudiado en IH no en IR	Administración SC semana 0,1,2 y 3 y posteriormente cada 4 semanas No se ha estudiado en IH no en IR
--	----------------------------	---	---	--	---	---	---

Abreviaturas. ALT: alanino aminotransferasa; AR: Artritis reumatoide; AST: aspartato aminotransferasa; APs: Artritis psoriásica; CPK: creatinina fosfoquinasa; EA: Espondilitis anquilosante; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IC: insuficiencia cardíaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRVA: Infecciones respiratorias de las vías altas; JAK: Janus quinasas; IL: interleuquina; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; TRS: tracto respiratorio superior; TB: tuberculosis; SC: subcutánea, IV: intravenoso. HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.v.: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.