



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE UPADACITINIB EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS CON DERMATITIS ATÓPICA MODERADA A SEVERA CON FALTA DE RESPUESTA, INTOLERANCIA O CONTRAINDICACIÓN A TERAPIA SISTÉMICA

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesus Gendrau Castillo – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dra. Adeliza Mariely Manrique Vera, médica especialista en Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.
- Dra. Celia Moisés Alfaro, médica especialista en Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y las consultoras clínicas manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de upadacitinib en pacientes adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa con falta de respuesta, intolerancia o contraindicación a terapia sistémica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD2022, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de upadacitinib en pacientes adultos y adolescentes de doce años a más con dermatitis atópica moderada a severa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Adeliza Manrique Vera, médico especialista en dermatología del hospital Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso de upadacitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según los especialistas, esta tecnología sería de utilidad en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa para la reducción de signos y síntomas, así como mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con la Dra. Adeliza Manrique Vera, médico especialista en dermatología, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes 12 años o más con diagnóstico de dermatitis atópica moderada o severa ^a no respondedor ^b o intolerante ^c a tratamientos tópicos y sistémicos ^d o con contraindicación a terapia sistémica
Intervención	Upadacitinib a dosis efectiva para mantener respuesta ^e
Comparador	Mejor terapia de soporte ^f
Desenlace	Eficacia <ul style="list-style-type: none">• Extensión y severidad de las lesiones cutáneas^g• Intensidad y frecuencia de prurito^h• Frecuencia y severidad de las exacerbacionesⁱ Seguridad Eventos adversos Calidad de vida

^a La severidad se define según la afectación clínica con las escalas EASI y/o SCORAD y/o afectación de calidad de vida según escala DLQI y/u otra validada.

^b La falta de respuesta se define tanto para terapia tópica como sistémica y es dependiente de la terapia brindada.

^c La intolerancia se define para la terapia sistémica y fototerapia en base a la presencia de los eventos adversos.

^d Incluye corticosteroides sistémicos, antihistamínicos, fototerapia e inmunosupresores de molécula pequeña como ciclosporina, azatioprina.

^e En adultos la dosis establecida es de 15 o 30 mg una vez al día en función de la condición clínica del paciente. En adolescentes de 12 a 17 años la dosis establecida es de 15 mg una vez al día en quienes tengan un peso mínimo de 30 kg. En adultos de 65 años o más la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Según la ficha técnica de DIGEMID, upadacitinib puede ser concomitante o no.

^f Se considera a la terapia tópica con corticoides e inhibidores de calcineurina.

^g Se considera en la evaluación de lesiones cutáneas la presencia de eritema, papulación, liquenificación y excoriación. Medido con escalas EASI, SCORAD u otra validada.

^h Medido con escalas NRS, POEM u otra validada.

ⁱ Definido como empeoramiento agudo y clínicamente significativo de los signos y síntomas de la dermatitis atópica que requiere intervención terapéutica según el *European Task Force Atopic Dermatitis/ European Academy of Dermatology and Venereology (ETFAD/EADV)* 2020.

II. ASPECTOS GENERALES

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por prurito intenso y lesiones eccematosas recurrentes (Pareek et al., 2024). Afecta tanto a niños como a adultos, con una prevalencia estimada entre el 2% y el 10% en adultos (Tian et al., 2024; Nutten 2015) y hasta un 20% en niños (Nutten 2015). En la mayoría de los casos, la enfermedad inicia en la infancia, aunque un porcentaje significativo de pacientes desarrolla síntomas en la edad adulta (Pareek et al., 2024). Su impacto en la calidad de vida es importante, ya que los pacientes con DA moderada a severa pueden experimentar alteraciones del sueño, trastornos emocionales y limitaciones en sus actividades diarias (Wollenberg et al., 2020). Además, la enfermedad se asocia con comorbilidades atópicas como asma y rinitis alérgica, y con un incremento en los costos sanitarios relacionados con su manejo (Lio and Gonzalez 2024).

Desde la perspectiva fisiopatológica, la DA es una enfermedad multifactorial en la que interactúan factores genéticos, inmunológicos y ambientales (Pareek et al., 2024). La disfunción de la barrera cutánea juega un papel central, donde las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG) es uno de los principales determinantes de esta alteración (Pareek et al. 2024). Además, se ha identificado una activación desregulada del eje JAK-STAT, mediada por citoquinas proinflamatorias como IL-4, IL-13, IL-31 e IL-22, que perpetúan la inflamación y el prurito característicos de la enfermedad (J. Silverberg and William 2024). La exposición a alérgenos, factores ambientales, el estrés y alteraciones en el microbioma cutáneo pueden actuar como desencadenantes de exacerbaciones (Wollenberg et al., 2020). En ausencia de un tratamiento adecuado, la DA puede progresar a formas crónicas y refractarias, con impacto significativo en la función cutánea y en el bienestar emocional del paciente (Lio and Gonzalez 2024).

El tratamiento de la DA depende de la severidad del cuadro clínico. En los casos leves a moderados, el manejo se basa en el uso de emolientes, corticosteroides tópicos e

inhibidores de calcineurina, con el objetivo de controlar la inflamación y restaurar la función barrera de la piel (Wollenberg et al., 2020). Sin embargo, en pacientes con DA moderada a severa, estas opciones suelen ser insuficientes, por lo que es necesario recurrir a tratamientos sistémicos como inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, metotrexato), fototerapia o terapias biológicas (Paller, Butala, and Howe 2024). Sin embargo, algunos pacientes continúan presentando síntomas persistentes o efectos adversos que limitan su uso prolongado. En los últimos años, se han desarrollado nuevas terapias farmacológicas dirigidas a mecanismos específicos involucrados en la patogénesis de la enfermedad (Berger 2024). Entre estos, se encuentra upadacitinib, un inhibidor selectivo de la quinasa JAK1, diseñado para modular la respuesta inflamatoria bloqueando la señalización de citoquinas clave, como IL-4, IL-13 e IL-31 (Pareek et al., 2024). Su mecanismo de acción permite reducir la inflamación y el prurito, lo que ha llevado a su aprobación para comercialización por agencias regulatorias como la FDA y la EMA para el tratamiento de la DA en adultos y adolescentes (Wollenberg et al., 2020).

En EsSalud, actualmente, para los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa se encuentra disponible tratamiento tópico con corticoides combinado con tratamiento sistémico que puede incluir corticoides, ciclosporina y/o azatioprina, además de fototerapia. Sin embargo, tras falta de respuesta de los tratamientos sistémicos mencionados, su intolerancia o contraindicación, no existen otras opciones terapéuticas. A esto se suma que la continuidad de su uso podría mantener la exposición a eventos adversos asociados a su uso prolongado, como disfunción renal, hepática o inmunológica. En este contexto, upadacitinib representa una opción terapéutica para reducir los signos y síntomas, y mejorar la calidad de vida.

En Perú, upadacitinib está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización bajo el nombre comercial de Rinvoq®. Según la ficha técnica, upadacitinib se encuentra indicado en pacientes adultos u adolescentes a partir de los 12 años con dermatitis atópica moderada a grave y que son candidatos a terapia sistémica. Respecto a la forma de administración y dosis, upadacitinib debe administrarse vía oral a una dosis de 15 mg a 30 mg por día en adultos en función de la condición clínica del paciente, mientras que, en adolescentes de 12 años a 17 años con un peso mínimo de 30 kg, y en adultos mayores de 65 años se recomienda una dosis de 15 mg una vez por día. Además, se puede utilizar de forma concomitante con corticoides tópicos. Upadacitinib se comercializa en tabletas de 15 mg, 30 mg y 45 mg (DIGEMID 2024). En la Tabla 2 se describen los registros identificados en DIGEMID del producto.

Tabla 2. Registro sanitario en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de Upadacitinib

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario ¹ (\$/)
Rinvoq®	EE08811	ABBVIE SAS	Frasco de tabletas de liberación prolongada de 15 mg (30 unidades)	5 412
Rinvoq®	EE10700	ABBVIE SAS	Frasco de tabletas de liberación prolongada de 30 mg (14 y 30 unidades)	-
Rinvoq®	EE12263	ABBVIE SAS	Frasco de tabletas de liberación prolongada de 45 mg (28 unidades)	-

¹Precio referencial obtenido para la presentación de frasco 15 mg por 30 unidades, del observatorio de precios de DIGEMID, disponible en <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto> (fecha de consulta 21 mayo 2025)

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib en pacientes adolescentes a partir de los 12 años, y adultos con dermatitis atópica moderada a severa con falta de respuesta, intolerante a tratamientos sistémicos y/o fototerapia o con contraindicación a terapia sistémica.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de upadacitinib en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa con falta de respuesta, intolerante a tratamientos sistémicos y/o fototerapia o con contraindicación a terapia sistémica. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)*, *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)*, *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, *Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)*, *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)*, *International Database of GRADE Guidelines (BIGG)*, *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, *European Medicines Agency (EMA)*, *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)*, *American Academy of Dermatology Association (AAD)*, *Centre for Guideline Development (EuroGuiDerm) / European Dermatology Forum (EDF)*, *European Academy of Dermatology and Venereology*

(EADV) y la *Japanese Dermatology Association* (JDA). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

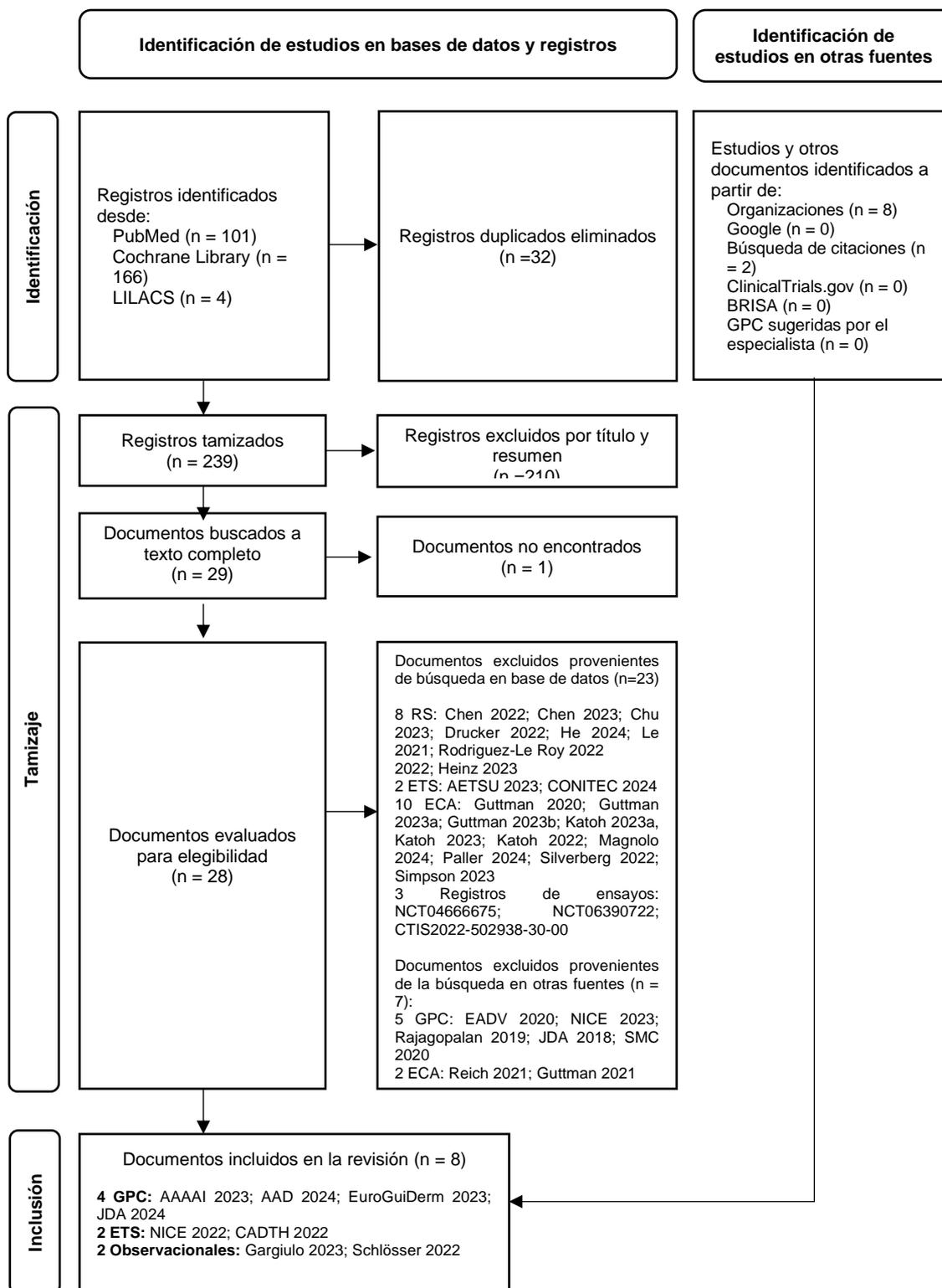
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC para la población objetivo del presente dictamen (pacientes con dermatitis atópica moderada a severa con falta de respuesta, intolerante a tratamientos sistémicos y/o fototerapia o con contraindicación a terapia sistémica), ETS que brinden recomendaciones, toma de decisión, conclusión o análisis crítico del uso de upadacitinib para la población de interés del dictamen y revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que evaluaran la eficacia y seguridad del uso de upadacitinib con/sin tratamiento tópico versus el tratamiento tópico con corticoides. Sin embargo, dado que los únicos ECA fase III disponibles que evaluaron upadacitinib no incluyeron pacientes con las características de interés del presente dictamen (falta de respuesta, intolerancia a tratamientos sistémicos y/o fototerapia o con contraindicación a terapia sistémica), se amplió la selección hacia ECA fase II que evaluaran la eficacia y seguridad, así como a estudios observacionales que tuvieran como intervención a upadacitinib con/sin tratamiento tópico versus tratamiento tópico con corticoides.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario. Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyó cuatro GPC, dos ETS y dos estudios observacionales. No se identificaron ECA, ni RS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)* y el *American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)* aborda el manejo óptimo de la dermatitis atópica en pacientes pediátricos y adultos. Se conformó un panel multidisciplinario compuesto por 12 expertos en dermatitis atópica que incluyeron alergólogos, inmunólogos y dermatólogos, 5 médicos de atención primaria en las áreas de pediatría, medicina familiar, medicina interna y 4 pacientes o cuidadores. Durante el desarrollo de la GPC, se implementaron estrategias para manejar posibles conflictos de interés. Los miembros del panel declararon sus intereses antes y durante el desarrollo de la guía, y aquellos con conflictos financieros recientes no participaron en la formulación de recomendaciones (Chu et al., 2024).

El desarrollo de las recomendaciones se basó en revisiones sistemáticas previamente realizadas o actualizadas durante el proceso de elaboración. La metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* fue empleada para evaluar la certeza de la evidencia, así como la fuerza de las recomendaciones.

La GPC recomienda que en adultos y adolescentes con dermatitis atópica moderada a severa que sea refractaria, intolerante o que no puedan usar tratamiento tópico de potencia media a alta y tratamiento sistémico, incluido el tratamiento biológico, se reemplace el tratamiento sistémico con algún inhibidor de JAK orales¹ en lugar de no usar uno de estos inhibidores de JAK (Recomendación condicional²; Certeza de evidencia baja).

Para sustentar esta recomendación, la GPC hace una valoración de los beneficios y efectos adversos, así como los valores y preferencias de los pacientes. Para fines de valoración de beneficios y efectos adversos, la GPC utilizó la RS con metaanálisis en red (MAR) de Chu et al. 2023, que evaluó ECA con intervenciones de tratamiento sistémico para dermatitis atópica y analizó los efectos relativos de beneficios y seguridad entre terapias (Chu et al. 2023). Es importante considerar que los ECA incluidos que evaluaron a upadacitinib no responden directamente a la población de interés de este dictamen, toda vez que los pacientes de estos ECA no tenían falta de respuesta previa o intolerancia o contraindicación para terapia sistémica. Por el contrario, los pacientes

¹ Listados en orden alfabético por la GPC como abrocitinib a dosis de 100-200 mg [≥12 años], baricitinib a dosis de 2 a 4 mg [≥18 años], upadacitinib a dosis de 15 a 30 mg [≥12 años].

² La GPC señala que la recomendación condicional se debe interpretar como que “es probable que la recomendación se fortalezca (en futuras actualizaciones o adaptaciones) con investigaciones adicionales. Una evaluación de las condiciones y criterios (así como los juicios relacionados, la evidencia disponible y otras consideraciones) que llevarán a emitir una recomendación condicional en lugar de una fuerte ayudará a identificar posibles brechas de investigación”.

en mención eran candidatos a terapia sistémica y se encontraban en uso de esta antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. Esto refleja que los pacientes estudiados tenían respuesta al tratamiento sistémico que recibían, y por consecuencia que la severidad de la enfermedad era menos grave que la que este dictamen evalúa. Asimismo, en algunos de los ECA el comparador fue placebo y no se brindó mayor detalle sobre la presencia o no de una terapia de soporte.

La revisión con MAR de Chu *et al.*, 2023, fue desarrollada como parte de las GPC de AAAAI/ACAAI 2023 y reportó que se encontró alta certeza de evidencia de que upadacitinib a dosis alta (30 mg) fue la intervención más efectiva para reducción del puntaje de las escalas *Eczema Area and Severity Index* (EASI) y *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), así como para reducción del prurito medido por las escalas *Numerical Rating Scale* (NRS) y *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), y reducción del número de exacerbaciones. No obstante, upadacitinib se ubicó entre los tratamientos sistémicos con mayor riesgo de eventos adversos totales, pero no de eventos adversos que llevaran a discontinuación de tratamiento, ni de eventos adversos serios. Respecto a estos últimos, tanto los autores de la revisión, como el panel de la GPC consideraron que la evidencia directa fue incierta debido a que la mediana de seguimiento de los estudios analizados fue de 4 meses. Por otro lado, la GPC usó una revisión sistemática que evaluó los valores y preferencias de los pacientes y sus cuidadores en el manejo de la dermatitis atópica. Esta revisión reportó que los pacientes valoran fuertemente tratamientos que sean a la vez eficaces y seguros (Maleki-Yazdi *et al.*, 2023).

El panel elaborador de la GPC justificó su decisión de otorgar una recomendación condicional basado en que infirió que la mayoría de los pacientes bien informados con dermatitis atópica moderada a severa refractaria a tratamientos tópicos y sistémicos, incluidos dupilumab o tralokinumab, probablemente valorarían más los beneficios seguros que los inconvenientes y la incertidumbre sobre efectos adversos graves. Sin embargo, debido a que reconocieron que estos valores podrían variar entre pacientes, y a que existe baja certeza sobre los eventos adversos graves, otorgaron la recomendación condicional.

Los ECA incluidos por la revisión sistemática con MAR de Chu *et al.*, 2023 que evaluaron a upadacitinib fueron los correspondientes a los ensayos fase3 de Measure Up 1 y Measure Up 2 (Guttman-Yassky *et al.*, 2021), el de Guttman-Yassky *et al.*, 2020 (Guttman-Yassky *et al.* 2020), el ensayo AD up (Reich *et al.*, 2021; J.I. Silverberg *et al.*, 2022) el ensayo Rising Up (Kato *et al.*, 2022), y el ensayo Heads up (Blauvelt *et al.* 2021). De forma breve, los ensayos Measure Up 1 y 2, así como el ensayo de Guttman-Yassky *et al.*, 2020 fueron multicéntricos, tuvieron doble ciego y evaluaron la eficacia y seguridad de upadacitinib como monoterapia³ en comparación con placebo en pacientes (adolescentes y adultos en Measure Up 1 y 2, y adultos hasta 75 años en el ensayo de

³ Las dosis evaluadas fueron de 15 mg y 30 mg en Measure Up 1 y Measure Up 2, y de 7.5 mg, 15 mg y 30 mg en ensayo de Guttman-Yassky *et al.*, 2020

Guttman-Yassky *et al.*, 2020) con dermatitis atópica moderada a severa con respuesta inadecuada a tratamientos tópicos, con 16 semanas de duración. Ambos reportaron una reducción rápida y significativa en las escalas EASI-75 y la *Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (IGA-AD), además de reducción del prurito desde los primeros días. El perfil de seguridad fue aceptable, con eventos adversos como infecciones leves del tracto respiratorio, cefalea y acné, pero sin eventos graves relevantes. Por otro lado, los ensayos de AD up y Rising Up fueron doble ciego, realizados en adolescentes (12 a 17 años) y adultos hasta 75 años con dermatitis atópica moderada a severa con respuesta inadecuada a tratamientos tópicos, en quienes se evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib a dosis de 15 mg y 30 mg como tratamiento combinado con corticoides tópicos y comparados contra tratamiento tópico con corticoides. Ambos estudios encontraron que la proporción de pacientes que alcanzaron EASI-75 fue mayor en upadacitinib (en ambas dosis) combinado con corticoides tópicos que, en placebo⁴. Finalmente, el ensayo Heads Up fue doble ciego realizado en adultos con dermatitis atópica moderada a severa con indicación de terapia sistémica y evaluó seguridad y eficacia de upadacitinib comparado con dupilumab tras 24 semanas. El estudio encontró diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron EASI-75 a favor de upadacitinib, así como un inicio de mejora del prurito más rápido.

El análisis crítico de la GPC mostró que: i) Las preguntas clave se definieron utilizando el marco PICO, lo que orientó la búsqueda y síntesis de evidencia relevante. Sin embargo, no se describe cómo se priorizaron estas preguntas, lo que limita la transparencia respecto a las áreas seleccionadas para abordar en la guía; ii) La guía fue revisada externamente por expertos y sometida a comentarios públicos antes de su publicación. Sin embargo, no se detalla cómo se incorporaron estos comentarios en la versión final de la guía; iii) Para la recomendación brindada sobre inhibidores JAK, la gradación de la evidencia global fue considerada como baja debido a la baja certeza de los eventos adversos atribuibles a los inhibidores JAK. En contraposición, la GPC consideró como alta certeza de evidencia a los beneficios de los inhibidores JAK. Sin embargo, en el caso de upadacitinib, los ECA incluidos no corresponden a la población a la que se dirige la recomendación de la GPC, esto es, pacientes con falta de respuesta, intolerantes o considerados no aptos para recibir terapia sistémica. Esto generaría que la evidencia evaluada para upadacitinib sea indirecta, por lo que según la metodología GRADE —utilizada por la propia GPC—debería disminuirse la certeza de evidencia. No obstante, la GPC no hace una distinción ni reflexión sobre este asunto para upadacitinib; iv) La consideración de la GPC sobre los eventos adversos se basó en lo reportado en la RS de Chu *et al.*, 2023, que informó con una certeza de evidencia moderada a alta que upadacitinib estaría dentro de los fármacos sistémicos con mayor frecuencia de eventos adversos. Sin embargo, la misma RS no encontró para upadacitinib, ni para

⁴ El EASI-75 alcanzado en el ensayo AD up fue de 26.4% en placebo, 64.6% en upadacitinib a 15 mg y 77.1% a dosis de 30mg. En el estudio ensayo Rising Up fue de 18.9% en placebo, 64.8% en upadacitinib a 15mg y 74.7% a 30 mg.

otros inhibidores JAK que los eventos adversos serios o los eventos adversos que llevan a discontinuación fueran diferentes al tratamiento estándar.

La GPC del *Japanese Dermatological Association* (JDA) 2024 es la versión actualizada de la GPC publicada el 2021. La GPC fue elaborada por un comité multidisciplinario liderado por la JDA con el objetivo de actualizar las recomendaciones previamente establecidas el 2021. La GPC consolida la evidencia publicada hasta octubre de 2023 y está enfocada en el abordaje y manejo de la dermatitis atópica (Saeki et al., 2024).

El comité responsable del desarrollo incluyó dermatólogos y expertos en alergología. Se establecieron 38 preguntas clínicas clave para abordar aspectos relevantes del manejo clínico, que incluyó el tratamiento tópico y sistémico. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de PubMed, *Japan Centra Vevuo Medicina* y Cochrane Library. La evaluación de la certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se realizó según la metodología GRADE y las guías previas de la JDA para dermatitis atópica. Además, el comité consideró factores como preferencias de los pacientes, balance de beneficios y riesgos, y experiencia clínica al emitir las recomendaciones. Cuando no hubo consenso, las recomendaciones se presentaron como condicionales. Para garantizar transparencia y minimizar conflictos de interés, los miembros del comité declararon sus conflictos durante los tres años previos al inicio del proyecto y hasta la publicación de la guía. Además, los participantes con conflictos de interés financieros o académicos se abstuvieron de votar en decisiones relacionadas con las preguntas clínicas específicas. La financiación para el desarrollo de la guía provino de becas de investigación otorgadas por la JDA y la *Japanese Society of Allergology* (JSA), y no se otorgaron compensaciones individuales a los miembros del comité. El método de consenso incluyó la votación de las recomendaciones basadas en criterios previamente establecidos.

La GPC recomienda la administración oral de upadacitinib en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en quienes no se logra inducir y mantener la remisión con terapia tópica (Recomendación grado 1⁵; Nivel de evidencia A⁶). Para sustentar esta recomendación la GPC utiliza tres ECA que corresponden a los ensayos de Measure Up 1 y 2 (Guttman-Yassky et al., 2021), AD up (Reich et al., 2021), y Rising Up (Kato et al., 2022). Como se ha detallado en la sección previa, estos ensayos reportaron que upadacitinib como monoterapia o combinada con corticoides tópicos para los desenlaces de EASI 75 e IGA 0/1 fue superior a placebo o a solo uso de corticoides tópicos. Sin embargo, ninguno de los ensayos incluyó a pacientes con intolerancia, falta de respuesta o con contraindicación de terapia sistémica, por lo que no corresponden a la población de interés del presente dictamen.

⁵ Recomendación Grado1: Es el equivalente a “recomendación fuerte” que se refiere a que los beneficios obtenidos con el tratamiento recomendado se consideran significativos y superan los daños o cargas asociados al tratamiento.

⁶ Nivel de evidencia A: Un gran número de ensayos clínicos aleatorizados con resultados de alta calidad y consistentes. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

En el análisis crítico se consideró: i) La GPC fue desarrollada mediante un proceso que incluyó la identificación de 38 preguntas clínicas clave para guiar la búsqueda de evidencia. Sin embargo, no se detalla explícitamente el proceso utilizado para priorizar estas preguntas; ii) Aunque se realizaron búsquedas en bases de datos relevantes como PubMed, *Japana Centra Revuo Medicina* y Cochrane Library, no se especificó los criterios de inclusión y exclusión utilizados para seleccionar los estudios ni la estrategia de búsqueda completa, lo que limita la reproducibilidad del proceso; iii) No se describe si hubo una revisión externa del documento completo por expertos no involucrados en su desarrollo, lo que podría limitar la validación independiente de la guía antes de su publicación; iv) No se proporciona información explícita sobre la composición del comité encargado de desarrollar la guía ni sobre la participación de expertos externos o multidisciplinarios. Tampoco se detalla si las perspectivas de los pacientes fueron consideradas directamente en el desarrollo de las recomendaciones. Esto podría limitar la transparencia y representatividad del proceso.

La GPC de la *American Academy of Dermatology* (AAD) se enfocó en el manejo de dermatitis atópica en adultos con fototerapia y terapias sistémicas. La GPC se desarrolló mediante un proceso estructurado basado en revisión sistemática de la literatura y el consenso de un grupo multidisciplinario. Se conformó un grupo de trabajo que incluyó expertos en dermatología, revisores metodológicos y representantes de pacientes. Además, se contó con el apoyo metodológico del personal de la AAD especializado en investigación en salud. Para gestionar los conflictos de interés, todos los miembros del comité realizaron declaraciones que fueron revisadas por el comité de directrices clínicas de la AAD. Se estableció que al menos el 51% de los miembros debía estar libre de conflictos financieros relevantes relacionados con el tópico de la guía (Davis et al., 2024).

La formulación de la GPC comenzó con la identificación de cuatro preguntas clínicas clave utilizando el formato PICO, las cuales guiaron la búsqueda y selección de la evidencia. La búsqueda sistemática se realizó en las bases de datos MEDLINE, CENTRAL y *Cochrane Database of Systematic Reviews*, priorizando revisiones sistemáticas publicadas en los últimos tres años. Cuando no se disponía de revisiones actualizadas, se realizaron revisiones de *novo* con el apoyo de expertos. La recopilación de evidencia se completó en mayo de 2021, con actualizaciones periódicas hasta abril de 2022. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante la metodología GRADE. La formulación de recomendaciones consideró el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias de los pacientes y la factibilidad de implementación en la práctica clínica. El borrador de la GPC fue revisado por los miembros de la AAD y sometido a comentarios antes de su aprobación final por la Junta Directiva de la AAD con la finalidad de integrar la mejor evidencia disponible con la experiencia clínica y las perspectivas de los pacientes en la toma de decisiones.

La GPC recomienda el uso de upadacitinib en adultos con dermatitis atópica moderada a severa (Grado de recomendación fuerte; Certeza de evidencia moderada). Para sustentar esta recomendación la GPC utiliza tres ECA y una RS con metaanálisis en red (Drucker et al., 2022). Los ECA corresponden a los ensayos fase III de Measure Up 1 y 2, AD up, y el ECA fase IIb de Guttman-Yassky *et al.*, 2020. Los ECA incluidos son los mismos que se describieron en secciones previas. Como se precisó previamente, ninguno de los ensayos incluyó a pacientes con intolerancia, falta de respuesta o con contraindicación de terapia sistémica, por lo que no corresponden a la población de interés del presente dictamen. Por otro lado, la RS con metaanálisis en red (Drucker et al. 2022) evaluó la respuesta de terapias sistémicas inmunomoduladoras para dermatitis atópica severa-moderada y reportó que upadacitinib a dosis de 30 mg redujo el puntaje EASI comparado con dupilumab y se mostró los mayores valores del área bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA, por sus siglas en inglés) cuando el comparador común fue placebo. Sin embargo, debe considerarse que la RS evaluó los ensayos de Measure Up 1 y 2, y AD up, que no incluyen a la población de interés. Además, la GPC señala que la certeza global de la evidencia de upadacitinib fue disminuida debido a la inconsistencia estadística para eventos adversos observada en la RS que utilizaron.

Respecto al análisis crítico se consideró: i) La GPC no presenta la estrategia de búsqueda utilizada, lo que limita que esta sea reproducible: ii) No se describe un proceso de validación externa antes de la publicación de la GPC. La revisión interna fue realizada por la AAD y sus miembros, pero no se especifica si se contó con la participación de revisores independientes ajenos al grupo de trabajo; iii) La RS con metaanálisis en red utilizada, encontró que upadacitinib a dosis 30 mg estuvo dentro de los fármacos sistémicos de mayor eficacia para reducción del puntaje EASI comparado contra placebo. Sin embargo, la diferencia para signos clínicos y prurito entre upadacitinib con otras terapias sistémicas usadas en la práctica clínica, como ciclosporina y azatioprina, no tiene un estimado de efecto grande y en algunos casos el intervalo de confianza incluye el valor de no diferencia. Lo anterior sugiere que, en la población de interés del presente dictamen, el efecto de upadacitinib estimado por la GPC se encuentra sobre estimado.

La GPC de EuroGuiDerm está orientada al manejo y tratamiento de dermatitis atópica en todas las severidades y grupos de edad. Fue desarrollada por un grupo de expertos conformado por 26 especialistas de 12 países, seleccionados por las sociedades nacionales afiliadas a EuroGuiDerm o por los coordinadores de la guía. Además, participaron tres representantes de pacientes. La composición del grupo y los conflictos de interés fueron revisados por la junta directiva de EuroGuiDerm. Un 38% de los expertos declararon intereses financieros personales, lo que limitó su participación en la toma de decisiones relacionadas con tratamientos sistémicos y el plan de atención escalonada. Se estructuraron grupos de trabajo, que revisaron y discutieron las recomendaciones. Se requirió un acuerdo mínimo del 50% para la validación de textos y recomendaciones. Se llevaron a cabo revisiones internas y externas antes de su

publicación. Se utilizó un marco de evaluación de evidencia y decisión, basado en la síntesis de revisiones sistemáticas. La evaluación de la certeza de la evidencia se desarrolló con la metodología GRADE (EuroGuiDerm 2023).

La GPC recomienda el uso de upadacitinib en pacientes con dermatitis atópica que son candidatos para terapia sistémica⁷ (Grado de recomendación fuerte; Certeza de evidencia moderada para beneficios y baja para efectos adversos). Para sustentar la recomendación, la GPC utiliza como base de evidencia una RS con metaanálisis en red (Drucker et al. 2022), con la cual desarrollaron un marco de evidencia para la toma de decisiones. Esta RS evaluó los ensayos de Measure Up 1 y 2, y AD up, que no incluyen a la población de interés, dado que estos estudiaron a pacientes sin intolerancia, falta de respuesta o contraindicación a terapia sistémica. Debe considerarse que la GPC posiciona al uso de upadacitinib en el mismo nivel que otras terapias como la biológica o el uso de corticoides y la considera como una opción de terapia sistémica. Es importante mencionar que existen adaptaciones de la GPC de EuroGuiDerm para Italia (Argenziano et al., 2024) y Alemania (Werfel et al., 2024). En ambos casos las GPC adaptadas tienen las mismas recomendaciones ya que se sostienen sobre la misma evidencia utilizada por EuroGuiDerm.

En el análisis crítico de la GPC destacó: i) La GPC se sustentó sobre la base de una RS con metaanálisis en red. Si bien, esta aproximación permite fortalecer la base de evidencia sobre la que se toma decisiones, la GPC juzga la certeza de evidencia de beneficios upadacitinib como moderada cuando el comparador es placebo. Sin embargo, la RS con metaanálisis en red utilizada, muestra que, la diferencia para signos clínicos y prurito entre upadacitinib con otras terapias sistémicas usadas en la práctica clínica, como ciclosporina y azatioprina, no tiene un estimado de efecto grande y en algunos casos el intervalo de confianza incluye el valor de no diferencia. Lo anterior sugiere que, en la población de interés del presente dictamen, el efecto de upadacitinib estimado por la GPC se encuentra sobre estimado; ii) Se llevó a cabo una revisión externa, pero no se especifica qué entidades o expertos independientes participaron en este proceso; iii) A pesar de que la GPC señala que el panel estuvo conformado por 26 expertos, este no siempre fue el número total con el que se contó para el consenso de las diferentes observaciones. Por ejemplo, la recomendación sobre upadacitinib si bien tuvo un consenso del 100%, contó con solo 15 participantes. Estos escenarios no se encuentran detallados en la GPC, por lo que no queda claro si aquellos participantes faltantes no participaron por motivos de conflictos de interés o alguna otra razón.

La ETS de NICE 2022 es una evaluación de tecnología sanitaria múltiple que analiza el uso de upadacitinib, abrocitinib y tralokinumab en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. La ETS recomienda el uso de upadacitinib como opción de tratamiento en dermatitis atópica moderada a severa en pacientes de al menos 12 años

⁷ La GPC resalta que upadacitinib se encuentra aprobado para su uso a partir de los 12 años, y que la dosis es de 15 mg a 30 mg por día en adultos y de 15 mg por día en adultos ≥ 65 años y en adolescentes de 12 a 17 años.

siempre que no haya respuesta a al menos un inmunosupresor sistémico o la falta de disponibilidad de este y que las compañías mantengan el acuerdo comercial vigente con el NHS, que incluye un descuento confidencial en el precio del medicamento (NICE 2022).

La ETS utiliza como evidencia seis ECA que corresponden a los ensayos de Measure Up 1 y 2, AD Up, Rising Up, Heads Up, y el ensayo de Guttman-Yassky *et al.*, 2020, mismos que han sido detallados previamente en el presente dictamen. Sin embargo, para la toma de decisión, el comité se enfocó en aquellos estudios que tuvieran terapia combinada con corticoide tópico. Por esta razón la decisión estuvo principalmente guiada por los resultados del ensayo AD Up (Reich *et al.*, 2021), ya que al momento de la evaluación, el estudio Rising Up aún se encontraba en curso. Es importante señalar, que la población definida para la evaluación de la ETS de NICE contemplaba todo tipo de paciente con dermatitis atópica moderada a severa, sin hacer diferencias por la línea de tratamientos seguidos.

Por otro lado, la ETS consideró como costo-efectivo a upadacitinib cuando se evaluó el escenario de su uso en combinación con corticoides tópicos y tras la falla a al menos un inmunosupresor sistémico o cuando estos no eran adecuados. El comparador en estos escenarios fue dupilumab o baricitinib. Los análisis de costo-efectividad se basaron en el precio confidencial con descuento provisto bajo el acuerdo comercial de la compañía con el NHS (NICE 2022).

La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) evaluó la posibilidad de reembolso de upadacitinib para el tratamiento de adultos y adolescentes (≥ 12 años) con dermatitis atópica moderada a severa. La agencia recomendó el reembolso de upadacitinib bajo el cumplimiento de condiciones de elegibilidad, prescripción médica y precio. Respecto a la elegibilidad, la agencia consideró que el reembolso aplica a adultos y adolescentes (≥ 12 años) con dermatitis atópica moderada a severa y refractaria, que no hayan respondido, no sean elegibles o no toleren la dosis más alta tolerable de tratamientos tópicos combinados con fototerapia y al menos un inmunomodulador sistémico (metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetil o azatioprina). Además, la agencia consideró como condiciones que upadacitinib sea prescrito por dermatólogos, alergólogos, inmunólogos clínicos o pediatras, y que la reducción de precio sea suficiente para que upadacitinib represente una opción costo-efectiva dentro del sistema de salud pública canadiense (CADTH 2022).

La ETS consideró dentro de la evidencia evaluada los ensayos de Measure Up 1 y 2, y AD UP. Estos ensayos, tal como se ha detallado en secciones anteriores, evaluaron a upadacitinib en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, pero no contemplaron a aquellos pacientes con falta de respuesta, intolerancia o contraindicación a terapias sistémicas. En este aspecto, la ETS consideró que había incertidumbre sobre la generalización de los resultados a la población aprobada en la

indicación de reembolso, aunque infirió que los beneficios reportados de upadacitinib para los desenlaces primarios de EASI-75 e IGA serían similares para la población a la que alcanza la recomendación que emitieron.

En cuanto al análisis económico, CADTH indicó que no fue posible determinar la costo-efectividad de upadacitinib para el régimen aprobado en Canadá, debido a la falta de evidencia clínica sobre escalamiento o desescalamiento de dosis entre 15 mg y 30 mg. Sin embargo, la agencia realizó análisis exploratorios separados para cada dosis. En estos escenarios, se estimó que la dosis de 15 mg podría ser costo-efectiva sin requerir una reducción de precio, mientras que la dosis de 30 mg requeriría una reducción aproximada del 35% en su precio para alcanzar un umbral de disposición a pagar de 50,000 CAD por año de vida ajustado por calidad (QALY).

Debido a la ausencia de ECA fase 3 y fase 2 que respondieran a la PICO de interés del presente dictamen, se incluyó dos estudios observacionales. Estos evaluaron a pacientes con falta de respuesta, intolerancia o contraindicación de terapias sistémicas y evaluaron los desenlaces de interés (Gargiulo et al., 2023; Schlösser et al., 2024). Ambos fueron de diseño antes-después, con la diferencia de que uno fue prospectivo (Schlösser et al., 2024) y el otro, retrospectivo (Gargiulo et al., 2023).

El estudio de Gargiulo *et al.*, 2023 fue de diseño antes-después y retrospectivo que evaluó a pacientes con dermatitis atópica moderada o severa tratados con upadacitinib en un centro en Milán, Italia. Se incluyó a 38 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica moderada o severa que fueron tratados entre marzo y septiembre de 2022. Los datos se recopilaron retrospectivamente de los registros médicos de un hospital de referencia en Milán, Italia. Los criterios de inclusión consideraron pacientes con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a ciclosporina (Gargiulo et al., 2023).

La media de edad fue de 41.53 (DE: 16.56) años, con una duración media de la enfermedad de 19.58 (DE: 14.55) años. El 55.3% de los pacientes presentaban comorbilidades. Respecto a tratamientos previos recibidos, un 86.84%, 92.11%, y 57.9%, habían recibido tratamiento previo con ciclosporina, corticoides, y dupilumab, respectivamente. Todos estos tratamientos habían sido discontinuados principalmente por falta de respuesta.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con upadacitinib, con 26 pacientes que iniciaron con 30 mg diarios y 12 pacientes con 15 mg diarios. El estudio detalla que previamente los pacientes debían haber estado en un periodo de 4 semanas de *wash-out* de tratamiento sistémico. Además, respecto a las dosis, en cinco casos se realizó un ajuste de dosis de 30 mg a 15 mg debido a la aparición de eventos adversos. La evaluación de los desenlaces se realizó en las semanas 8 y 16, considerando medidas como la respuesta EASI (EASI 50, 75, 90, 100), la reducción del prurito medido con

NRS, el IGA y la calidad de vida evaluada con DLQI. La seguridad se evaluó mediante el registro de eventos adversos, incluyendo eventos graves y discontinuaciones en las semanas 8 y 16.

De los 38 pacientes, todos completaron al menos 8 semanas de tratamiento y 35 completaron 16 semanas de tratamiento. Los puntajes de EASI, IGA, DLQI y NRS al inicio del estudio tuvieron una media (D.E) de 17.48 (4.69), 3.61 (0.50), 15.82 (5.38), y 8.42 (1.24), respectivamente. A las 8 semanas, se observó que la media (D.E) para estos desenlaces fue de 2.26 (3.32), 0.87 (0.96), 1.41 (1.98), y 1.05 (1.86), respectivamente. A las 16 semanas los resultados de los desenlaces fue 1.45 (3.11), 0.51 (0.74), 0.60 (1.52), y 1.03 (2.13), respectivamente.

Respecto a la proporción de pacientes que alcanzó un puntaje EASI 50, 75, 90 y 100, a la semana 8 fue de 92.11%, 76.32%, 55.26%, y 42.11%, respectivamente. Hacia la semana 16 las proporciones fueron de 94.29%, 91.43%, 74.29%, y 60%, respectivamente. De forma similar cuando se evaluó el porcentaje de pacientes que redujo al menos 7 puntos en la escala EASI se encontró que un 92.11% de pacientes alcanzó este hito a las 8 semanas, mientras que hacia la semana 16 un 97.14% lo había alcanzado. De forma similar, la reducción del puntaje de prurito medido con NRS en al menos 4 puntos, fue alcanzado por el 94.74% de los pacientes a la semana 8 y por el 91.43% a la semana 16. Con respecto a la calidad de vida medida con DLQI, un 71.05% alcanzó un puntaje $\leq 1^8$ a las 8 semanas y un 88.57% a las 16 semanas. Es relevante mencionar que el estudio no reportó valores análisis de diferencias de proporciones ni valores de p.

En términos de seguridad, el 26.3% de los pacientes reportaron al menos un evento adverso, con un total de 13 eventos adversos registrados. Del total de estos, los más frecuentes fueron el acné papulopustular (38.5%), hipercolesterolemia (30.8%) y elevación leve de enzimas hepáticas (15.4%). No se reportaron eventos adversos graves ni discontinuaciones por eventos adversos.

En el análisis crítico destacó que: i) El diseño del estudio, de tipo antes-después, retrospectivo y no controlado, presenta una serie de limitaciones importantes. Aunque permite que los mismos pacientes sirvan de su propio control, la naturaleza observacional del diseño no garantiza la distribución balanceada de confusores no medidos, por lo que el sesgo de confusión no se puede descartar. Esto limita la posibilidad de atribuir de manera clara los cambios observados en los desenlaces clínicos al efecto del tratamiento con upadacitinib. Además, existe riesgo de sesgo de selección ya que los pacientes incluidos podrían no representar de forma sistemática a toda la población candidata a recibir upadacitinib. A esto se suma que el estudio no detalló como seleccionó a los pacientes con el periodo previo de no exposición a terapia

⁸ Un puntaje en DLQI de 0 o 1 indica que la calidad de vida del paciente no está afectada por su enfermedad dermatológica o que el impacto es mínimo o inexistente.

sistémica diferente de upadacitinib, lo que refuerza la posibilidad de un sesgo en la selección de participantes; ii) La información recolectada provino de registros médicos y al ser los desenlaces medidas con componentes subjetivos, existe alto riesgo de sesgo de información, iii) La duración del seguimiento fue limitada a 16 semanas, lo que impide evaluar la seguridad a largo plazo; iv) El tamaño de la muestra fue pequeño, lo que limita la generalización de los resultados. Además, a la semana 16, el tamaño de muestra se redujo de 38 a 35 que es cercano a una reducción del 10%, lo que introduciría potencial sesgo de selección hacia el final del periodo de evaluación; v) No se describió el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de los eventos adversos, lo que podría influir en el perfil de seguridad.

El estudio de Schlösser *et al.*, 2023 fue de diseño antes-después y de tipo prospectivo. Se realizó en un solo centro, en Países Bajos, en pacientes con dermatitis atópica moderada o severa. Se incluyó a 48 pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o severa tratados con upadacitinib como parte del cuidado estándar en el departamento de dermatología del centro. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 15 mg o 30 mg tras la falla de al menos una terapia convencional sistémica. Además, si los síntomas no eran controlados con una dosis 15 mg de upadacitinib, esta se incrementaba a 30 mg. El tratamiento incluyó el uso de tratamiento tópico con corticoides o inhibidores de calcineurina (Schlösser *et al.*, 2024).

El periodo de estudio fue de agosto de 2021 a junio de 2022, con una mediana de tratamiento de 37.5 semanas (rango intercuartil 23.5–47.5). Todos los pacientes habían fallado al menos a un inmunosupresor sistémico convencional antes de iniciar el tratamiento. El 96% (n=46) de los pacientes habían recibido previamente ciclosporina. La principal razón de iniciar tratamiento con upadacitinib fue la falla a tratamiento sistémico previo (81%), seguido de efectos adversos de terapia sistémica previa (19%). Estas características descritas se ajustan a la población de interés evaluada en el presente dictamen.

Los desenlaces primarios incluyeron cambios en la escala IGA y la escala de prurito NRS. También se valoró el perfil de seguridad mediante la evaluación de eventos adversos. Todos los desenlaces se midieron en cada visita tras iniciar el tratamiento con upadacitinib después de 4, 12-16 semanas y cada 3 meses. El estudio encontró una reducción significativa de la mediana de IGA entre el inicio [3 (rango intercuartil 2–3)] y el final del seguimiento [1.5 (rango intercuartil 1–2)] ($p < 0.001$). Asimismo, se observó una reducción de puntaje en la escala NRS entre el inicio [7 (rango intercuartil 5–8)] y el final del seguimiento [2.25 (rango intercuartil 0.25–6.5)] ($p < 0.001$). Además, se observó que un 47.9% de los pacientes alcanzaron un IGA ≤ 1 y un 50% un NRS ≤ 4 al final del seguimiento tras un periodo de 24 semanas de tratamiento. Respecto a la seguridad, se reportaron 48 eventos adversos en 27 pacientes (56%). Los eventos adversos reportados fueron leves y ninguno fue serio. Dentro de los eventos adversos más frecuentes se encontraron las erupciones tipo acné (25%), náuseas (13%) e

infecciones respiratorias (10%). Finalmente, un total de 14 pacientes (29%) interrumpieron el tratamiento tras una mediana de 18.5 semanas de tratamiento. Las razones para discontinuación de los 14 pacientes fueron por ineficacia en el 79% (mediana de duración de tratamiento de 14 semanas) y eventos adversos en el 21%.

El análisis crítico consideró: i) El estudio fue de diseño observacional y antes-después, lo que limita la posibilidad de establecer una relación causal; ii) El estudio no declaró si hubo un cálculo del tamaño de la muestra. Si bien, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces evaluados, lo que sugiere que no habría falta de potencia estadística, es posible que la magnitud de la diferencia tenga cierta imprecisión. Asimismo, no se detalló si la técnica de muestreo fue probabilística o no. En el último escenario, el sesgo de selección no se puede descartar; iii) El reporte de las diferencias se presentó entre el basal y la última visita realizada. Sin embargo, no se informó de los tiempos en los que ocurrió esta última. Además, se informó que 14 pacientes discontinuaron el tratamiento con upadacitinib, sin embargo, no se brinda información sobre si estos pacientes fueron incluidos en el análisis hasta el momento en que participaron del estudio. Todo lo anterior puede introducir sesgo en la estimación de diferencias ya que no se conoce el momento exacto del seguimiento contra el que se compara la medida del basal.

Es relevante considerar que la población a la que se dirige el presente dictamen podría ser considerablemente amplia en función al grupo etario analizado. Se estima que entre el 2% y el 10% de los adultos presentan dermatitis atópica a nivel global (Tian et al., 2024; Nutten 2015), mientras que en niños la prevalencia puede alcanzar hasta el 20% (Nutten 2015). Además, en la población adulta, entre el 29% y el 60% de los pacientes con dermatitis atópica presentan una forma moderada, y hasta un 20% desarrolla enfermedad severa (Barbarot et al., 2018). En adolescentes de 12 a 17 años, estas cifras podrían ser aún mayores (Gough et al., 2024). Dado que la dermatitis atópica es una enfermedad crónica con periodos de remisión y exacerbación (Wollenberg et al. 2020), el objetivo del tratamiento se centra en lograr un control sostenido de la enfermedad, minimizando los síntomas y reduciendo su impacto en la calidad de vida del paciente (Wollenberg et al. 2020; Paller, Butala, and Howe 2024), al mismo tiempo que se busca limitar los efectos adversos asociados al tratamiento.

La mayoría de las GPC analizadas posicionan a upadacitinib en el mismo nivel que otras terapias sistémicas. Sin embargo, la guía de la AAAAI 2023 estableció una diferenciación en su recomendación, considerando a los inhibidores de JAK como una opción reservada para casos en los que otras terapias sistémicas, incluidos los biológicos, han fallado o no pueden ser utilizadas (Chu et al., 2024). Esta postura parece estar influenciada por la advertencia de seguridad emitida por la FDA sobre los inhibidores de JAK, basada en estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide, donde se observó un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, trombosis y neoplasias con el uso de tofacitinib (FDA 2022). Sin embargo, la extrapolación de esta advertencia

al contexto de la dermatitis atópica podría no resultar adecuado considerando que la fisiopatología de la enfermedad y el perfil de los pacientes difieren de los de artritis reumatoide. Además, la RS con metaanálisis en red utilizado por la GPC no mostró que upadacitinib presente una mayor tasa de eventos adversos graves ni una mayor tasa de discontinuación por eventos adversos (Chu et al., 2023), por lo que la postura adoptada por la GPC se basaría en una interpretación más conservadora de las advertencias regulatorias generales. Por otro lado, solo dos estudios observacionales correspondieron a la población de interés del presente dictamen. A pesar de las limitaciones metodológicas de estos, los resultados obtenidos mostraron que en un periodo de 16 semanas una proporción superior al 90% de los pacientes reduciría su puntaje EASI en al menos un 75% y que un 88% alcanzaría valores en la escala DLQI que implicarían una menor afectación en la calidad de vida. Asimismo, tras 24 semanas un 47.9% alcanzaría un IGA igual o menor a un punto (Schlösser et al., 2024; Gargiulo et al., 2023).

El enfoque terapéutico actual en EsSalud de pacientes con dermatitis atópica moderada a severa incluye tratamiento tópico en combinación con tratamiento sistémico y/o fototerapia. Sin embargo, se estima que hasta un 50% de pacientes no logra una respuesta adecuada o presenta eventos adversos que impiden continuar con el tratamiento sistémico convencional que incluye corticoides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato, entre otros (AEMPS 2020; Artime et al., 2023). Estas opciones sistémicas se asocian a reacciones adversas relevantes, como nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hepatotoxicidad y mielosupresión, lo que exige monitoreo clínico y laboratorio frecuente para evitar complicaciones graves (Yu et al., 2018; Wollenberg et al., 2020; Berger 2024). En este contexto, upadacitinib representa una alternativa terapéutica para la reducción de lesiones cutáneas, prurito y mejora de la calidad de vida. Su perfil de seguridad aceptable. Los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyen infecciones leves del tracto respiratorio superior, acné y elevaciones transitorias de CPK. Si bien la guía de práctica clínica de la AAAAI/ACAAI 2023 emitió una recomendación condicional para los inhibidores de JAK debido a incertidumbre en torno a su perfil de seguridad (Chu et al., 2024), es importante destacar que el metaanálisis en red que fundamentó dicha recomendación no encontró diferencias significativas con otros tratamientos en cuanto a eventos adversos serios ni en las tasas de discontinuación por efectos adversos (Chu et al., 2023), lo que sugiere que su perfil beneficio-riesgo puede considerarse favorable en la población de interés del presente dictamen.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con periodos de remisión y exacerbación, lo que impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, el tratamiento busca lograr un control sostenido de la enfermedad, al tiempo que se procura limitar los efectos adversos asociados; ii) La población afectada puede ser amplia, dependiendo del grupo etario. Los adolescentes de entre 12 y 17 años presentan una mayor prevalencia, que puede alcanzar hasta el 20%. Además, la forma moderada

a severa de la enfermedad puede afectar hasta al 60% de los adultos, y a un porcentaje aún mayor de los adolescentes en ese mismo rango de edad; iii) El tratamiento actual en EsSalud para los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa incluye tratamiento tópico en combinación con inmunosupresores sistémicos y fototerapia, sin embargo, hasta un 50% de pacientes presentaría falta de respuesta, intolerancia o contraindicación a estas opciones terapéuticas. En estos escenarios el esquema de manejo actual en la institución se limita al uso de terapia tópica con corticoides e inhibidores de calcineurina, lo que, considerando la severidad de la enfermedad de esta subpoblación, resulta insuficiente para alcanzar respuestas adecuadas; iv) La mayoría de las GPC analizadas consideran a upadacitinib dentro del espectro de terapias sistémicas, sin establecer una jerarquía específica entre estas opciones, lo que sugiere que su eficacia y seguridad se consideran comparables a otros tratamientos sistémicos; v) Si bien una GPC recomendó el uso de inhibidores JAK (entre los que se encuentra upadacitinib) solo tras la falta de respuesta, intolerancia o cuando no se puede administrar terapia tópica ni otra terapia sistémica, la evidencia que analizó dicha GPC no mostró ni menor eficacia, ni mayor riesgo de eventos adversos serios o que lleven a discontinuación para upadacitinib comparados con otros tratamientos sistémicos; vi) Debido a que no se encontró ECA que respondieran de forma específica a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se analizó dos estudios observacionales. A pesar de las limitaciones metodológicas inherentes de estos estudios, la evidencia que aportaron sugiere un beneficio terapéutico de upadacitinib en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa; vii) En términos de seguridad, upadacitinib presenta un perfil beneficio-riesgo aceptable para la población de interés del presente dictamen.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de upadacitinib en pacientes de 12 años o más con dermatitis atópica moderada a severa que presentan falta de respuesta, intolerancia o contraindicación a terapia sistémica, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEMPS. 2020. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. España: Ministerio de Sanidad.
- Argenziano, G., F. Cusano, M. Corazza, S. Amato, P. Amerio, L. Naldi, C. Patruno, P. D. Pigatto, P. Quaglino, P. Gisondi, A. Chiricozzi, F. Tonon, L. Stingeni, P. Calzavara-Pinton, A. Wollenberg, M. Kinberger, B. W. Arents, N. Aszodi, G. L. Avila Valle, S. Barbarot, T. Bieber, H. A. Brough, S. Christen-Zäch, M. Deleuran, M. Dittmann, C. Dressler, A. H. Fink-Wagner, N. Fosse, K. Gáspár, L. A. Gerbens, U. Gieler, G. Girolomoni, S. Gregoriou, C. G. Mortz, A. Nast, U. Nygaard, M. Redding, E. M. Rehbinder, J. Ring, M. Rossi, E. Serra-Baldrich, D. Simon, Z. Z. Szalai, J. C. Szepietowski, A. Torrelo, T. Werfel, and C. Flohr. 2024. "Italian S3-Guideline on the treatment of Atopic Eczema - Part 1: Systemic therapy, adapted from EuroGuiDerm by the Italian Society of Dermatology and STD (SIDEMAST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI) and the Italian Society of Allergological and Environmental Dermatology (SIDAPA)." *Ital J Dermatol Venerol* 159 (3): 223-250. <https://doi.org/10.23736/s2784-8671.24.07664-3>.
- Artime, E., E. Serra, C. Mert, S. Díaz-Cerezo, T. Huete, I. Hernández-Subirá, L. Lledo-Bryant, and A. Sicras-Mainar. 2023. "Características de los pacientes, patrones de tratamiento, uso de recursos y costes en adultos con dermatitis atópica moderada-grave en la práctica habitual en España: Estudio Derma-Atopic." *Actas Dermo-Sifiliográficas* 114 (1): T9-T18. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.08.025>. <https://www.actasdermo.org/es-caracteristicas-pacientes-patrones-tratamiento-articulo-S0001731022009383>.
- Barbarot, S., S. Auziere, A. Gadkari, G. Girolomoni, L. Puig, E. L. Simpson, D. J. Margolis, M. de Bruin-Weller, and L. Eckert. 2018. "Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey." *Allergy* 73 (6): 1284-1293. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/all.13401>. <https://doi.org/10.1111/all.13401>.
- Berger, T. 2024. "Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults." UpToDate.
- Blauvelt, Andrew, Henrique D. Teixeira, Eric L. Simpson, Antonio Costanzo, Marjolein De Bruin-Weller, Sebastien Barbarot, Vimal H. Prajapati, Peter Lio, Xiaofei Hu, Tianshuang Wu, John Liu, Barry Ladizinski, Alvina D. Chu, and Kilian Eyerich. 2021. "Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Dermatology* 157 (9): 1047-1055. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>.
- CADTH. 2022. *CADTH Reimbursement Recommendation Upadacitinib (Rinvoq)*. Canada: Canadian Journal of Health Technologies.
- Chu, Melanie M. Wong, Daniel G. Rayner, Gordon H. Guyatt, Juan Pablo Díaz Martínez, Renata Ceccacci, Irene X. Zhao, Eric McMullen, Archita Srivastava, Jason Wang, Aaron Wen, Fang Chi Wang, Romina Brignardello-Petersen, Ariel Izcovich, Paul Oykhman, Kathryn E. Wheeler, Julie Wang, Jonathan M. Spergel, Jasvinder A. Singh, Jonathan I. Silverberg, Peck Y. Ong, Monica O'Brien, Stephen A. Martin, Peter A. Lio, Mary Laura Lind, Jennifer LeBovidge, Elaine Kim, Joey Huynh,

- Matthew Greenhawt, Donna D. Gardner, Winfred T. Frazier, Kathy Ellison, Lina Chen, Korey Capozza, Anna De Benedetto, Mark Boguniewicz, Wendy Smith Begolka, Rachel N. Asiniwasis, Lynda C. Schneider, and Derek K. Chu. 2023. "Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 152 (6): 1470-1492. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.029>.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.029>. Chu, ., Lynda Schneider, Rachel Netahe Asiniwasis, Mark Boguniewicz, Anna De Benedetto, Kathy Ellison, Winfred T. Frazier, Matthew Greenhawt, Joey Huynh, Elaine Kim, Jennifer LeBovidge, Mary Laura Lind, Peter Lio, Stephen A. Martin, Monica O'Brien, Peck Y. Ong, Jonathan I. Silverberg, Jonathan M. Spergel, Julie Wang, Kathryn E. Wheeler, Gordon H. Guyatt, Korey Capozza, Wendy Smith Begolka, Alexandro W. L. Chu, Irene X. Zhao, Lina Chen, Paul Oykhman, Layla Bakaa, David Golden, Marcus Shaker, Jonathan A. Bernstein, Matthew Greenhawt, Caroline C. Horner, Jay Lieberman, David Stukus, Matthew A. Rank, Julie Wang, Anne Ellis, Elissa Abrams, Dennis Ledford, and Derek K. Chu. 2024. "Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE®; and Institute of Medicine®;based recommendations." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 132 (3): 274-312. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>.
- Davis, Dawn M. R., Aaron M. Drucker, Ali Alikhan, Lionel Bercovitch, David E. Cohen, Jennifer M. Darr, Lawrence F. Eichenfield, Lindsay Frazer-Green, Amy S. Paller, Kathryn Schwarzenberger, Jonathan I. Silverberg, Anne Marie Singh, Peggy A. Wu, and Robert Sidbury. 2024. "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies." *Journal of the American Academy of Dermatology* 90 (2): e43-e56. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.102>.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.102>.
- DIGEMID. 2024. Ficha técnica. Rinvoq.
- Drucker, Aaron M., Deanna E. Morra, David Prieto-Merino, Alexandra G. Ellis, Zenas Z. N. Yiu, Bram Rochweg, Sonya Di Giorgio, Bernd W. M. Arents, Tim Burton, Phyllis I. Spuls, Jochen Schmitt, and Carsten Flohr. 2022. "Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis." *JAMA Dermatology* 158 (5): 523-532. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0455>.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0455>.
- EuroGuiDerm. 2023. *EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA Version 2.2, October 2023*. European Dermatology Forum.
- FDA. 2022. "FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions." <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.
- Gargiulo, Luigi, Luciano Ibba, Andrea Cortese, Jessica Avagliano, Mario Valenti, Antonio Costanzo, and Alessandra Narcisi. 2023. "Real-Life Effectiveness and Safety of Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Single-Center 16-Week Study." *Dermatology and Therapy* 13 (2):

651-660. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00882-z>.
<https://doi.org/10.1007/s13555-022-00882-z>.

- Gough, Oisín Shane, Fiona McEvoy, Michael O'Connell, Maeve Lynch, Brian Kirby, and Michelle Murphy. 2024. "545 - Prevalence of moderate and severe atopic dermatitis in Ireland: a cross-sectional, real-world study of a secondary care population." *British Journal of Dermatology* 190 (Supplement_2): ii43-ii44. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.045>. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.045>.
- Guttman-Yassky, Emma, Henrique D. Teixeira, Eric L. Simpson, Kim A. Papp, Aileen L. Pangan, Andrew Blauvelt, Diamant Thaçi, Chia-Yu Chu, H. Chih-ho Hong, Norito Katoh, Amy S. Paller, Brian Calimlim, Yihua Gu, Xiaofei Hu, Meng Liu, Yang Yang, John Liu, Allan R. Tenorio, Alvina D. Chu, and Alan D. Irvine. 2021. "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." *The Lancet* 397 (10290): 2151-2168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
- Guttman-Yassky, Emma, Diamant Thaçi, Aileen L. Pangan, H. Chih-ho Hong, Kim A. Papp, Kristian Reich, Lisa A. Beck, Mohamed-Eslam F. Mohamed, Ahmed A. Othman, Jaclyn K. Anderson, Yihua Gu, Henrique D. Teixeira, and Jonathan I. Silverberg. 2020. "Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145 (3): 877-884. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.025>.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.025>.
- Katoh, Norito, Yukihiro Ohya, Hiroyuki Murota, Masanori Ikeda, Xiaofei Hu, Kimitoshi Ikeda, John Liu, Takuya Sasaki, Alvina D. Chu, Henrique D. Teixeira, and Hidehisa Saeki. 2022. "A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis." *JAAD International* 6: 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.11.001>.
<https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.11.001>.
- Lio, P., and M.E. Gonzalez. 2024. "Management of severe, refractory atopic dermatitis (eczema) in children." UpToDate.
- Maleki-Yazdi, Keon Andre, Anja Fog Heen, Irene X. Zhao, Gordon H. Guyatt, Erica A. Suzumura, Nima Makhdami, Lina Chen, Tonya Winders, Kathryn E. Wheeler, Julie Wang, Jonathan Spergel, Jonathan I. Silverberg, Peck Y. Ong, Monica O'Brien, Stephen A. Martin, Peter A. Lio, Mary Laura Lind, Jennifer LeBovidge, Elaine Kim, Joey Huynh, Matthew Greenhawt, Winfred T. Frazier, Kathy Ellison, Korey Capozza, Anna De Benedetto, Mark Boguniewicz, Wendy Smith Begolka, Rachel Netahe Asiniwasis, Lynda C. Schneider, and Derek K. Chu. 2023. "Values and Preferences of Patients and Caregivers Regarding Treatment of Atopic Dermatitis (Eczema): A Systematic Review." *JAMA Dermatology* 159 (3): 320-330. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.6045>.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.6045>.
- NICE. 2022. *Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance*. UK: NICE.

- Nutten, S. 2015. "Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors." *Ann Nutr Metab* 66 Suppl 1: 8-16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
- Paller, A., S. Butala, and W. Howe. 2024. "Treatment of atopic dermatitis (eczema)." UpToDate.
- Pareek, Ashutosh, Lipika Kumari, Aausi Pareek, Simran Chaudhary, Yashumati Ratan, Pracheta Janmeda, Sanam Chuturgoon, and Anil Chuturgoon. 2024. Unraveling Atopic Dermatitis: Insights into Pathophysiology, Therapeutic Advances, and Future Perspectives. *Cells* 13 (5). <https://doi.org/10.3390/cells13050425>.
- Reich, Kristian, Henrique D. Teixeira, Marjolein de Bruin-Weller, Thomas Bieber, Weily Soong, Kenji Kabashima, Thomas Werfel, Jiewei Zeng, Xiaohong Huang, Xiaofei Hu, Barbara A. Hendrickson, Barry Ladizinski, Alvina D. Chu, and Jonathan I. Silverberg. 2021. "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." *The Lancet* 397 (10290): 2169-2181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4).
- Saeki, Hidehisa, Yukihiro Ohya, Hirokazu Arakawa, Susumu Ichiyama, Toshio Katsunuma, Norito Katoh, Akio Tanaka, Hideaki Tanizaki, Yuichiro Tsunemi, Takeshi Nakahara, Mizuho Nagao, Masami Narita, Michihiro Hide, Takao Fujisawa, Masaki Futamura, Koji Masuda, Tomoyo Matsubara, Hiroyuki Murota, Kiwako Yamamoto-Hanada, and Junichi Furuta. 2024. "English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2024." *The Journal of Dermatology* n/a (n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1346-8138.17544>. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17544>.
- Schlösser, Anne R., Neill Boeijink, Jill Olydam, Tamar E. C. Nijsten, and DirkJan Hijnen. 2024. "Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 38 (2): 384-392. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jdv.19581>. <https://doi.org/10.1111/jdv.19581>.
- Silverberg, J. , and H. William. 2024. "Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis." UpToDate.
- Silverberg, Jonathan I., Marjolein de Bruin-Weller, Thomas Bieber, Weily Soong, Kenji Kabashima, Antonio Costanzo, David Rosmarin, Charles Lynde, John Liu, Amy Gamelli, Jiewei Zeng, Barry Ladizinski, Alvina D. Chu, and Kristian Reich. 2022. "Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 149 (3): 977-987.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036>. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036>.
- Tian, Jingru, Dingyao Zhang, Yi Yang, Yaqing Huang, Lu Wang, Xu Yao, and Qianjin Lu. 2024. "Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study." *British Journal of Dermatology* 190 (1): 55-61. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad339>. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad339>.

- Werfel, Thomas, Annice Heratizadeh, Werner Aberer, Matthias Augustin, Tilo Biedermann, Andrea Bauer, Regina Fölster-Holst, Julia Kahle, Maria Kinberger, Katja Nemat, Irena Neustädter, Eva Peters, Ralph von Kiedrowski, Peter Schmid-Grendelmeier, Jochen Schmitt, Thomas Schwennesen, Dagmar Simon, Thomas Spindler, Claudia Traidl-Hoffmann, Ricardo Niklas Werner, Andreas Wollenberg, Margitta Worm, and Hagen Ott. 2024. "S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 22 (2): 307-320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ddg.15229>. <https://doi.org/10.1111/ddg.15229>.
- Wollenberg, A., S. Christen-Zäch, A. Taieb, C. Paul, J. P. Thyssen, M. de Bruin-Weller, C. Vestergaard, J. Seneschal, T. Werfel, M. J. Cork, B. Kunz, R. Fölster-Holst, M. Trzeciak, U. Darsow, Z. Szalai, M. Deleuran, L. von Kobyletzki, S. Barbarot, A. Heratizadeh, U. Gieler, D. J. Hijnen, S. Weidinger, L. De Raeve, Å Svensson, D. Simon, J. F. Stalder, J. Ring, and Eadv Eczema Task Force for the European Task Force on Atopic Dermatitis. 2020. "ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (12): 2717-2744. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jdv.16892>. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
- Yu, Sherry H., Aaron M. Drucker, Mark Lebwohl, and Jonathan I. Silverberg. 2018. "A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis." *Journal of the American Academy of Dermatology* 78 (4): 733-740.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.074>. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.074>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir upadacitinib debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes 12 años o más con diagnóstico de dermatitis atópica moderada o severa ^a no respondedor ^b o intolerante ^c a tratamientos tópicos y sistémicos ^d o con contraindicación a terapia sistémica
Grupo etario	12 años a más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	20 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento^s	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de dermatitis atópica, según los criterios de Hanifin y Rajka u otro que considere la presencia de prurito y lesiones cutáneas compatibles con dermatitis atópica (liquenificación, eritema, escama y/o costra) • Evaluación de la severidad clasificada como moderada a severa: Definido según la afectación clínica con las escalas EASI ≥ 6 y/o SCORAD ≥ 25 y/o afectación de calidad de vida según escala DLQI (≥ 10) y/u otra validada • Presentar al menos uno de los siguientes criterios sobre uso de terapia previa: <ol style="list-style-type: none"> i. Falta de respuesta a tratamiento tópico y sistémico ii. Intolerancia a tratamiento tópico y sistémico iii. Contraindicación de terapia sistémica
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N°2	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> • Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica [¶]) • Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • No reducción de EASI en al menos el 75% (EASI 75) y/o no disminución de al menos 4 puntos en escala de prurito (NRS u otra), después de 12 semanas de tratamiento. • Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. • Otros, según evaluación clínica del médico tratante.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad dermatología o inmunología y alergia.

^a La severidad se define según la afectación clínica con las escalas EASI y/o SCORAD y/o afectación de calidad de vida según escala DLQI y/u otra validada

^b La falta de respuesta se define tanto para terapia tópica como sistémica y es dependiente de la terapia brindada

^c La intolerancia se define para la terapia sistémica y fototerapia en base a la presencia de los eventos adversos

^d Incluye corticosteroides sistémicos, antihistamínicos, fototerapia e inmunosupresores de molécula pequeña como ciclosporina, azatioprina

[¶] Respuesta clínica: Extensión y severidad de lesiones cutáneas (incluye, pero no se limita a uso de escalas EASI, SCORAD), intensidad y frecuencia de prurito (incluye, pero no se limita a uso de escalas NRS, POEM), frecuencia y severidad de exacerbaciones. La evaluación de seguimiento se realiza según criterio médico.

[†] Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

[∂] RAM: reacción adversa a medicamentos. DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drog

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 18 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Upadacitinib[Supplementary Concept] OR Upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab]) AND (Dermatitis, Atopic[Mesh] OR Atopic Eczema*[tiab] OR Atopic Dermatit*[tiab] OR Atopic Neurodermatit*[tiab] OR Disseminated Dermatit*[tiab] OR Disseminated Neurodermatit*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	101

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 17 de diciembre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Upadacitinib	16
	#2	Upadacitinib:ti,ab,kw	859
	#3	Rinvoq:ti,ab,kw	9
	#4	#1 OR #2 OR #3	859
	#5	MH Dermatitis, Atopic	116
	#6	(Atopic NEAR/1 Eczema*):ti,ab,kw	1490
	#7	(Atopic NEAR/1 Dermatit*):ti,ab,kw	6818
	#8	(Atopic NEAR/1 Neurodermatit*):ti,ab,kw	2
	#9	(Disseminated NEAR/1 Dermatit*):ti,ab,kw	1
	#10	(Disseminated NEAR/1 Neurodermatit*):ti,ab,kw	0
	#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	7084
	#12	#4 AND #11	166

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 17 de diciembre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((((upadacitinib) OR (rinvoq)) AND (mh:(dermatitis, atopic) OR (atopic eczema*) OR (eczema atópico) OR (atopic dermatit*) OR (dermatitis atopica) OR (atopic neurodermatit*) OR (neurodermatitis atopica) OR (disseminated dermatit*) OR (dermatitis diseminada) OR (disseminated neurodermatit*) OR (neurodermatitis diseminada))) AND db:("BRISA" OR "LILACS") AND instance:"lilacsplus"	4