

Journal Pre-proof

Mid-term Safety and Efficacy of Upadacitinib in Adolescents With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Real-life 34-Patient Multicenter Trial

F.J. Melgosa-Ramos A. Vicente Villa I. Betloch Mas S. Santos-Alarcón



PII: S0001-7310(25)00006-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.01.004>

Reference: AD 4230

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 27 January 2024

Accepted Date: 14 August 2024

Please cite this article as: Melgosa-Ramos F, Vicente Villa A, Betloch Mas I, Santos-Alarcón S, Mid-term Safety and Efficacy of Upadacitinib in Adolescents With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Real-life 34-Patient Multicenter Trial, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.01.004>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4164

Cartas científico-clínicas

Mid-term Safety and Efficacy of Upadacitinib in Adolescents With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Real-life 34-Patient Multicenter Trial

[[Artículo traducido]]Efectividad y seguridad a medio plazo de upadacitinib en adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave: un estudio multicéntrico en práctica clínica (34 pacientes)

F. J. Melgosa-Ramos¹, A. Vicente Villa², I. Betloch Mas³, and S. Santos-Alarcón⁴.

¹department of dermatology, hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia, Spain.

²department of dermatology, hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain

³department of dermatology, university General hospital, Alicante, Spain

⁴department of dermatology, hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, Spain

Corresponding author:

F. Javier Melgosa Ramos

E-mail address: javimelgo2017@gmail.com

Sr. Director:

Hasta hace pocos años, los casos graves de dermatitis atópica (DA) se trataban con corticosteroides e inmunosupresores clásicos. Sin embargo, dichos tratamientos no eran adecuados para el tratamiento a largo plazo, debido a cuestiones de seguridad, especialmente en niños y adolescentes. La aprobación de terapias biológicas e inhibidores de JAK para uso en adolescentes con DA de moderada a grave ha ampliado las opciones terapéuticas¹. Se ha añadido upadacitinib al armamento terapéutico de los adolescentes (≥ 12 años) con DA y al plan de cuidados escalonado para este grupo en la última versión de las guías europeas de práctica clínica sobre el manejo del eccema atópico². Se han publicado estudios que reportan experiencias de la vida real con upadacitinib en pacientes adultos con DA³⁻⁶ aunque, sin embargo, la evidencia sobre su uso en adolescentes es escasa⁷⁻¹⁰. El objetivo de este estudio es evaluar el perfil de seguridad y eficacia a medio plazo de upadacitinib en adolescentes (12–18 años) con DA de moderada a grave en la práctica clínica del mundo real.

Realizamos un estudio retrospectivo multicéntrico y no intervencionista que incluyó a 16 hospitales españoles de enero de 2022 a 2023. La gravedad de la enfermedad se midió mediante las escalas EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator Global Assessment) validada, y NRS (Numerical Rating Scale) de prurito. El criterio de valoración primario fue el análisis de la efectividad de upadacitinib en términos de puntuaciones EASI absolutas en las semanas 4, 16 y 24 (de existir), así como el porcentaje de pacientes que lograron respuesta EASI-75 y EASI-90. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de IGA, NRS de prurito, y el perfil de seguridad del fármaco. El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, y frecuencias para las variables categóricas. La regresión logística evaluó el impacto del peso, la duración de la enfermedad, el sexo y el asma en la respuesta EASI.

Se incluyó un total de 34 pacientes. Las características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1. La duración media de la enfermedad fue de 6,3 (0,4–15) años. El IMC medio fue de 22,5 (16,6–32,8), siendo 6 (17,6%) pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$). Las comorbilidades atópicas concomitantes más comunes fueron asma (23,5%) y rinitis alérgica (20,6%). Aproximadamente el 73,5% de los pacientes había recibido terapias sistémicas previamente al inicio de upadacitinib (73,5%, ciclosporina y 50%, dupilumab). Se permitió el uso ocasional de corticosteroides tópicos de baja potencia. Upadacitinib fue el primer inmunomodulador sistémico para 9 pacientes (sin tratamiento). Muchos pacientes (85,3%) recibieron una dosis diaria de upadacitinib de 15 mg. Se observó una respuesta rápida a este fármaco. La puntuación EASI media (rango) fue de 23,4 (intervalo de confianza del 95%, 21,3–25,3) en la reducción basal a 6,1 (4,7–7,6), 3,6 (2,6–4,6) y de 2,7 (0–6) en las semanas 4^a, 16^a y 24^a respectivamente. Se produjo una reducción rápida de la puntuación de NRS de prurito, que se redujo de una media de 7 puntos durante el descenso basal, a 3 puntos en la semana 4 (Tabla 2 y Anexo B Fig. 1 de los datos suplementarios). Ya en una etapa temprana (semana 4), 26 y 20 pacientes lograron respuestas EASI-75 y EASI-90, respectivamente. No se encontró una relación estadísticamente significativa en las variables de sexo, peso, duración de la dermatitis atópica o presencia de asma y probabilidad de lograr una respuesta EASI-90 (Anexo B tabla suplementaria). En los pacientes que siguieron previamente tratamiento de dupilumab y baricitinib, la efectividad del fármaco fue tan buena como los pacientes que “sin tratamiento bio”. Tres pacientes no lograron respuesta EASI-75 a lo largo del periodo evaluado. No se reportaron infecciones graves ni episodios cardiovasculares adversos mayores (MACE). Hasta 4 pacientes reportaron un empeoramiento leve del acné, que fue tratado con productos tópicos, mientras que 3 pacientes experimentaron un empeoramiento de su DA.

Este estudio demuestra la respuesta rápida y sostenida de upadacitinib en el tratamiento de la DA de moderada a grave en adolescentes en el ámbito del mundo real. Los pacientes tuvieron perfiles de la enfermedad graves y fueron refractarios a múltiples terapias sistémicas, incluyendo tratamientos biológicos y otros inhibidores de JAK (baricitinib) que difieren de los incluidos en ensayos clínicos¹. Un hallazgo interesante es que muchos de nuestros sujetos tratados con 30 mg o 15 mg diarios lograron respuestas EASI-75 y EASI-90 muy temprana (76,4% y 58,8% respectivamente) en la semana 4^a. Nuestros resultados reflejaron unas tasas de respuesta EASI-75 en la semana 16^a, en comparación con los ensayos clínicos de adolescentes con DA que recibieron upadacitinib, lo cual es consistente con los hallazgos reportados por Hagino et al.⁸. Dicha respuesta rápida en adolescentes ha sido también reportada y confirmada por otros autores^{7–10}. Los pacientes experimentaron una reducción rápida de RNS de prurito pocos días después de iniciar el tratamiento, aún mayor que la obtenida en los ensayos de upadacitinib¹. Las limitaciones de este estudio incluyen su diseño observacional y retrospectivo, el pequeño tamaño de la muestra, y el corto seguimiento. En conclusión, a nuestro saber, esta es una de las mayores series clínicas del mundo real hasta la fecha, con un número significativo de pacientes adolescentes que recibieron upadacitinib, y que reporta la eficacia a corto plazo y la respuesta rápida de upadacitinib a la hora de lograr el control del prurito incluso en casos recalcitrantes de larga duración, y aquellos que discontinuaron el tratamiento con dupilumab debido a la pérdida de eficacia o los efectos secundarios.

Declaración de contribución de autoría CRediT

F.J. Melgosa Ramos y Sergio Santos Alarcón contribuyeron de igual modo a la concepción, diseño, recopilación y análisis de los datos, interpretación, redacción–preparación del borrador y revisión del presente trabajo. La versión final a publicar ha sido aprobada por todos los autores. El resto de los autores contribuyó al diseño de concepción, a la recopilación de los datos y a la revisión del presente trabajo.

Declaración ética

El estudio 59 fue realizado de acuerdo con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki para estudios que incluyen humanos. Todos los pacientes (y padres) aportaron su consentimiento informado escrito.

Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de financiación (institucional, privada y corporativa) para el estudio reportado en este documento.

Conflicto de intereses

El(los) autor(es) declara(n) que no existen conflictos de interés con relación a la publicación de este documento.

Disponibilidad de los datos

Puede disponerse de todos los datos previa solicitud a los autores.

Agradecimientos

A Antonio Torrelo Fernández, Raúl de Lucas Laguna, Salvador Arias Santiago, Almudena Mateu Puchades, Altea Esteve Martínez, Carlos Abril Pérez, Laia Curto Barredo, Minia Campos Domínguez, Juan José Pereyra-Rodríguez, Mónica Munuera Campos, Ana Martín Santiago, Gloria Garnacho Saucedo, Eulalia Baselga Torres, Juan Francisco Silvestre Salvador, Lucero Noguera Morel, Esther Fiz Benito, José M^a Sánchez Motilla, Violeta Zaragoza Ninet, Mercedes Rodríguez Serna, Ana Llull Ramos and Victor González Delgado por su contribución a la recopilación de los datos.

Appendix A Datos suplementarios

Los datos suplementarios asociados a este artículo pueden encontrarse en la versión online disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.08.010>.

Appendix B Datos suplementarios

Los datos suplementarios a este artículo son los siguientes:

Tabla suplementaria Influencia de las variables sexo (masculino o femenino), peso (kg), duración de la enfermedad (años), y presencia de asma (sí o no) en la respuesta EASI. mmc1

Fig. suplementaria 1 Efectividad de upadacitinib durante el estudio (EASI (A), IGA (B) y escala NRS de prurito (C)). mmc2

Journal Pre-proof

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S Guttman-Yassky F E.

S Teixeira F H.D.

S Simpson F E.L.

S Papp F K.A.

S Pangan F A.L.

S Blauvelt F A.<ET-AL>

AT 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

JT Lancet

V 397

D 2021

P 2151-L 2168

<original_ref>[1] Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet 2021; 397: 2151-2168.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Wollenberg F A.

S Kinberger F M.

S Arents F B.

S Aszodi F N.

S Avila Valle F G.

S Barbarot F S.<ET-AL>

AT European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 36

D 2022

P 1409-L 1431

<original_ref>[2] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36-1431.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Pereyra-Rodriguez F J.J.

S Herranz F P.

S Figuras-Nart F I.

S Perez F B.

S Elosua F M.

S Munera-Campos F M.<ET-AL>

AT Upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in a Spanish cohort-real life: fifty-two-week follow-up results

JT Dermatitis

V 33

D 2022

P S124-L S127

<original_ref>[3] Pereyra-Rodriguez JJ, Herranz P, Figuras-Nart I, et al. Upadacitinib for the Treatment of Atopic Dermatitis in a Spanish Cohort-Real Life: Fifty-Two-Week Follow-up Results. Dermatitis 2022; 33: S124-S127.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S De Greef F A.

S Ghislain F P.D.

S de Montjoye F L.

S Baeck F M.

AT Real-life effectiveness and tolerance of upadacitinib for severe atopic dermatitis in adolescents and adults

JT Adv Ther

V 40

D 2023

P 2509-L 2514

<original_ref>[4] De Greef A, Ghislain PD, de Montjoye L, Baeck M. Real-Life Effectiveness and Tolerance of Upadacitinib for Severe Atopic Dermatitis in Adolescents and Adults. Adv Ther. 2023;40:2509-2514.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Chiricozzi F A.

S Ortoncelli F M.

S Schena F D.

S Gori F N.

S Ferrucci F S.M.

S Babino F G.<ET-AL>

AT Long-term effectiveness and safety of upadacitinib for atopic dermatitis in a real-world setting: an interim analysis through 48 weeks of observation

JT Am J Clin Dermatol

V 24

D 2023

P 953-L 961

<original_ref>[5] Chiricozzi A, Ortoncelli M, Schena D, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in a Real-world Setting: An Interim Analysis Through 48 Weeks of Observation. Am J Clin Dermatol. 2023. Online ahead of print.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

6

S Gargiulo F L.

S Ibba F L.

S Cortese F A.

S Avagliano F J.

S Valenti F M.

S Costanzo F A.<ET-AL>

AT Real-life effectiveness and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-center 16-week study

JT Dermatol Ther (Heidelb)

V 13

D 2023

P 651-L 660

<original_ref>[6] Gargiulo L, Ibba L, Cortese A, et al. Real-Life Effectiveness and Safety of Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Single-Center 16-Week Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2023; 13651-660.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Melgosa Ramos F F.J.

S González-Delgado F V.

S Motilla F J.M.S.

S Marta F G.P.

S Mateu Puchades F A.

S Sergio F S.A.

AT Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-life multicentre and retrospective study

JT Australas J Dermatol

V 64

D 2023

P e361-L e364

<original_ref>[7] Melgosa Ramos FJ, Gonzalez-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: A real-life multicentre and retrospective study. Australas J Dermatol. 2023; 64:e361-e364.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Hagino F T.

S Hamada F R.

S Yoshida F M.

S Fujimoto F E.

S Saeki F H.

S Kanda F N.

AT Effectiveness and safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis

JT Clin Cosmet Investig Dermatol

V 16

D 2023

P 3201-L 3212

<original_ref>[8] Hagino T, Hamada R, Yoshida M, Fujimoto E, Saeki H, Kanda N. Effectiveness and Safety of Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:3201-3212.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Tanaka F T.

S Sasaki F T.

S Ikeda F K.

S Liu F J.

S Tenorio F A.R.

S Ohya F Y.

AT Growth analysis among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving upadacitinib in combination with topical corticosteroids in Japan: a case study series from a phase 3, randomized, controlled trial (Rising Up)

JT World Allergy Organ J

V 15

D 2022

P 100678

<original_ref>[9] Tanaka T, Sasaki T, Ikeda K, Liu J, Tenorio AR, Ohya Y. Growth analysis among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving upadacitinib in combination with topical corticosteroids in Japan: A case study series from a phase 3, randomized, controlled trial (Rising Up). World Allergy Organ J. 2022; 15:100678.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Patruno F C.

S Fabbrocini F G.

S Potestio F L.

S Genco F L.

S Napolitano F M.

AT Real-life efficacy and safety of upadacitinib in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis unresponsive to dupilumab: a case series

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 37

D 2023

P e901-L e903

<original_ref>[10] Patruno C, Fabbrocini G, Potestio L, Genco L, Napolitano M. Real-life efficacy and safety of upadacitinib in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis unresponsive to dupilumab: A case series. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37:e901-e903.</original_ref>

</BIB>

</BIBL>

Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales.

Características	Pacientes
	N = 34
<i>Varón, n (%)</i>	19 (56)
<i>Edad, media (rango), años</i>	14,54 (11,6–17,31)
<i>IMC (kg/m²)</i>	23,6 (16,6–32,8)
[0,1-2]	
[0,1-2] <i>Comorbilidades, n (%)</i>	
Obesidad	2 (9,5)
Conjuntivitis alérgica	5 (23,8)
Rinitis alérgica	10 (47,6)
Asma	11 (52,3)
Alergias alimentarias	3 (14,2)
Alopecia areata	
[0,1-2]	
<i>Tratamientos previos, n (%)</i>	25 (73,5)
Ciclosporina	25 (73,5)
Fototerapia	1 (2,9)
Metotrexato	10 (29,4)
Azatioprina	2 (5,9)
Dupilumab	17 (50)
Baricitinib	2 (5,8)
Lebrikizumab	2 (5,8)
[0,1-2]	
[0,1-2] <i>Dosis de upadacitinib</i>	
30 mg diarios	5 (14,7)
15 mg diarios	29 (85,3)
Exposición media a upadacitinib, semanas (rango)	16 (4–36)

Tabla 2 Efectividad de upadacitinib a lo largo del estudio.

	Basal	S4 (N = 34)	S16 (N = 34)	S24 (N = 18)
Media EASI (rango)	23,4 (21,3–25,3)	6,1 (4,7–7,6)	3,6 (2,6–4,6)	2,7 (0–6)
Media IGA (rango)	3 (2–4)	2 (0–3)	1 (0–3)	1 (0–2)
Media de NRS de prurito (rango)	7 (4–10)	3 (0–8)	2 (0–6)	2 (0–5)

EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator Global Assessment; DE: desviación estándar; NRS: Numerical Rating Scale; S: semana. Calculado para un IC (intervalo de confianza) del 95%.

Journal Pre-proof