



SCIENTIFIC ARTICLE

**New treatment alternatives in ankylosing spondylitis
and psoriatic arthritis**

**Nuevas alternativas de tratamiento en espondilitis anquilosante
y artritis psoriásica**

**Novas alternativas de tratamento na espondilite anquilosante
e artrite psoriática**

<https://doi.org/10.46856/grp.10.e111>

Date received: 23 December, 2021
Date acceptance: 28 February, 2022
Date published: 09 March, 2022

Cite as: Ibáñez Vodnizza S, Martínez O, Valenzuela F. Nuevas alternativas de tratamiento en espondilitis anquilosante y artritis psoriásica [Internet]. Global Rheumatology. Vol 3 / Ene - Jun [2022]. Available from: <https://doi.org/10.46856/grp.10.e111>



Autores

Sebastián Ibáñez Vodnizza^{1,2}

MD

sibanez@alemana.cl

Avenida Manquehue Norte 1410, piso 7,
Vitacura

Región Metropolitana

Chile

Código ORCID 0000-0002-9577-3078

Oriela Martínez^{1,2}

MD

omartinez01@gmail.com

Código ORCID 0000-0002-5102-2301

Francisca Valenzuela^{1,2}

MD

fvalenzuelaald@gmail.com

1 Unidad de Reumatología, Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile

2 Facultad de medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nuevos tratamientos en espondilitis anquilosante y artritis psoriásica

Key words:

upadacitinib, tofacitinib, guselkumab,
spondyloarthritis, psoriatic arthritis



Resumen

En artritis psoriásica y espondilitis anquilosante existe aún espacio para nuevos medicamentos, con distintos mecanismos de acción, que permitan personalizar mejor el tratamiento. El objetivo de esta revisión narrativa es facilitar al clínico la decisión de utilizar tofacitinib, upadacitinib, o guselkumab, nuevas alternativas de tratamiento dentro de la gran variedad de fármacos disponibles actualmente.

Palabras clave

Espondiloartritis, Spondylarthritis, Spondiloartrite, Artritis Psoriasica, Guselkumab, Tofacitinib, Upadacitinib



Abstract

In psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, there is still room for new drugs, with different mechanisms of action, that allow better personalization of treatment. The objective of this narrative review is to facilitate the clinician's decision to use tofacitinib, upadacitinib, or guselkumab, new treatment alternatives within the wide variety of drugs currently available.

Keywords

Espondiloartritis, Spondylarthritis, Spondiloartrite, Artritis Psoriasica, Guselkumab, Tofacitinib, Upadacitinib



Resumo

Na artrite psoriática e na espondilite anquilosante, ainda há espaço para novas drogas, com diferentes mecanismos de ação, que permitem uma melhor personalização do tratamento. O objetivo desta revisão narrativa é facilitar a decisão do clínico de usar tofacitinibe, upadacitinibe ou guselkumabe, novas alternativas de tratamento dentro da ampla variedade de medicamentos atualmente disponíveis.

Keywords

Espondiloartritis, Spondylarthritis, Spondiloartrite, Artritis Psoriasica, Guselkumab, Tofacitinib, Upadacitinib

Introducción

En espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs) existen diversas necesidades no satisfechas a pesar de los grandes avances logrados en las últimas décadas, destacando la importante demora en el diagnóstico a nivel global, la falta de biomarcadores con verdadera utilidad en la práctica clínica diaria, la poca estandarización en el uso e interpretación de imágenes, la falta de objetivos de tratamiento con beneficio demostrado, la falta de conocimiento en cuanto al rol de la combinación de distintos fármacos modificadores de enfermedad (FAME), y el lugar en la jerarquía de medicamentos de los inhibidores de la quinasa janus (JAKi) y de los inhibidores de interleuquina-23 (IL-23)⁽¹⁾. Si bien los avances en los tratamientos disponibles, primero con los biológicos y más recientemente con los JAKi, ha sido muy importante, una minoría de los pacientes logra llegar a la remisión de la enfermedad, y cerca de un 15% presenta falla primaria a los biológicos y un porcentaje similar falla secundaria⁽²⁾. Así, existe aún espacio para nuevos medicamentos, con distintos mecanismos de acción, que permitan personalizar aun mejor el tratamiento.

Objetivos

El objetivo de esta revisión narrativa es facilitar al clínico la decisión de utilizar tofacitinib (TOFA), upadacitinib (UPA), o guselkumab (GUSE), nuevas alternativas de tratamiento en EA y APs, ante la gran variedad de FAME disponibles actualmente.

Hallazgos

Upadacitinib

UPA es un JAKi selectivo de la quinasa Janus (JAK) 1 oral, se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) desde el 2019, y recientemente fue autorizado su uso en APs y EA⁽³⁾.

Artritis psoriásica

En el primer estudio fase III publicado para APs, SELECT-PsA 1(4), los pacientes, con falla a al menos un FAME convencional oral, fueron asignados aleatoriamente para recibir UPA oral en una dosis de 15 mg o 30 mg una vez al día, placebo (PBO) seguido de UPA en una dosis de 15 mg o 30 mg una vez al día a partir de la semana 24, o adalimumab (ADA) subcutáneo (sc) en una dosis de 40 mg en semanas alternas. El criterio de valoración principal fue una mejora de al menos un 20% según los criterios de la "American College of Rheumatology" (respuesta ACR20) con UPA en comparación con PBO en la semana 12. Ambas dosis de UPA no fueron inferiores a ADA para la

respuesta ACR20 en la semana 12; la dosis de 30 mg, pero no la de 15 mg, fue superior a ADA. 78,5% de los pacientes con UPA 30 mg lograron una respuesta ACR20, 70,6% de los con 15 mg, 65% de los con ADA y 36,2% de los con placebo. Las respuestas ACR50 y 70 fueron significativamente mejores con UPA que con PBO, pero no se lograron diferenciar de ADA.

También UPA fue superior a PBO para inhibir la progresión radiográfica, para la entesitis y dactilitis, para la piel, para los puntajes de los cuestionarios Health Assessment Questionnaire (HAQ), Short Form 36 (SF-36) componente sumario físico y la escala de evaluación funcional de terapia de enfermedades crónicas Fatiga (FACIT-F), y en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzó actividad mínima de la enfermedad.

Los pacientes que informaron mejoras clínicamente significativas en resultados informados por el paciente (PRO por sus siglas en inglés) claves (fatiga, calidad de vida y productividad laboral) tenían más probabilidades de lograr medidas estrictas de control de la enfermedad⁽⁵⁾.

Hasta la semana 24, las incidencias de eventos adversos fueron similares con la dosis de 15 mg de UPA y ADA, pero fueron más frecuentes con la dosis de 30 mg de UPA. El evento adverso más común fue la infección del tracto respiratorio superior. La incidencia de infecciones graves fue del 1,2% con la dosis de

15 mg de UPA, del 2,6% con la dosis de 30 mg de UPA, del 0,9% con placebo y del 0,7% con ADA. Hasta la semana 24, las infecciones oportunistas fueron infrecuentes.

Se diagnosticó herpes zóster en cuatro pacientes que recibieron la dosis de 15 mg de UPA, en cinco que recibieron la dosis de 30 mg de UPA, en tres que recibieron placebo y en ninguno que recibió ADA. El cáncer se presentó en un paciente en cada uno de los grupos de 15 mg de UPA y placebo, y en tres pacientes en cada uno de los grupos de 30 mg de UPA y ADA. No se notificaron eventos cardiovasculares adversos importantes con UPA. Se informó una embolia pulmonar con la dosis de 30 mg de UPA; se notificó un caso de trombosis venosa profunda con placebo y dos casos con ADA. Las alteraciones en el hemograma y transaminasas fueron generalmente leves. La creatinquinasa (CK) se elevó más frecuentemente con UPA pero ningún paciente presentó rabdomiolisis. En el seguimiento al año de este estudio se vio que las respuestas de eficacia se mantuvieron o mejoraron aún más con UPA en ambas dosis, y fueron numéricamente más altas en comparación con ADA. La inhibición de la progresión radiográfica se mantuvo en la semana 56 y fue similar con UPA y ADA, y se observaron mejoras en la eficacia en los pacientes que cambiaron de PBO a UPA. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad con una exposición más prolongada a UPA⁽⁶⁾.

En el SELECT-PsA 2⁽⁷⁾ los pacientes incluidos debían haber fallado o no tolerado al menos un

FAME biológico, y fueron asignados, en una proporción de 2: 2: 1: 1, a UPA 15 mg, UPA 30 mg o PBO cambiado a UPA 15 mg o 30 mg en la semana 24. En la semana 12, significativamente más pacientes lograron una respuesta ACR20 en los brazos de UPA de 15 mg y 30 mg frente al brazo de placebo (56,9%, 63,8% y 24,1%, respectivamente). Las diferencias ya eran significativas en la segunda semana. La proporción de pacientes con respuesta ACR20 continuó aumentando con el tiempo en ambos grupos de tratamiento, con la meseta observada en la semana 12 para el grupo de UPA 30 mg, mientras que en el grupo de UPA 15 mg aumentó hasta la semana 20, aproximándose al grupo de dosis de 30 mg al final del período controlado con placebo. Desde la semana 2 hasta la semana 24, se observó una mejora con respecto al valor inicial en todos los componentes de la respuesta ACR con ambas dosis de UPA frente a placebo, y se observaron mejoras significativas en ACR50 y ACR70 también con ambas dosis a la semana 12.

Las respuestas también fueron buenas para entesitis, dactilitis y distintos PRO. El cambio en el puntaje "Disease Activity in Psoriatic Arthritis" (DAPSA) y en el porcentaje de pacientes que logro actividad mínima de la enfermedad también fueron significativamente mayores con ambas dosis de UPA versus placebo. No se reportaron nuevas alertas de seguridad.

Al año de seguimiento del SELECT-PsA 2⁽⁸⁾, la proporción de pacientes que alcanzaron

respuestas ACR20/50/70 fue 59,7/40,8/24,2% con UPA 15 mg y 59,2/38,5/26,6% con UPA 30 mg, y las proporciones de pacientes que alcanzaron una mejoría del índice de severidad del área de psoriasis (PASI) 75/90/100 fueron 52,3/40,8/26,9% y 58,8/47,3/35,1% con UPA 15 mg y 30 mg, respectivamente. En ambos grupos de PBO y UPA, las respuestas en la semana 56 se acercaron o fueron similares a las de los pacientes que recibieron UPA desde el inicio. Diez pacientes desarrollaron neoplasias en el grupo de UPA 15 mg incluidos cinco pacientes con cáncer de piel no melanoma (CPNM), y ocho pacientes desarrollaron neoplasias en el grupo de UPA 30 mg (incluidos cuatro pacientes con CPNM).

La prevalencia de afectación axial, según criterio del investigador, fue del 31,3% en SELECT-PsA 1 y del 34,2% en SELECT-PsA 2. El tratamiento con UPA 15 mg y 30 mg resultó en mejoras significativamente mayores en el cuestionario "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index" (BASDAI) total, BASDAI pregunta 2 (dolor de cuello / espalda / cadera) y pregunta 3 (hinchazón / dolor articular) y en el puntaje "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score" proteína C reactiva (ASDAS-PCR) en las semanas 12 y 24 en comparación con PBO, y respuestas numéricamente más altas en comparación con ADA. De manera similar, porcentajes significativamente más altos de pacientes con UPA 15 mg y 30 mg alcanzaron BASDAI50, ASDAS enfermedad inactiva, ASDAS baja actividad de enfermedad, ASDAS mejoría

mayor y ASDAS mejora clínicamente importante en las semanas 12 y 24 frente a PBO. Un paciente con UPA 30 mg tuvo uveítis incidente. No se informó enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incidente con UPA^(9,10).

En cuanto a la entesitis, en el análisis posterior de ambos estudios pivotaes, UPA 15 mg logró un impacto rápido y completo en la entesitis, con una alta tasa de mantenimiento de un estado libre de entesitis después de la resolución⁽¹¹⁾. A 3 años de seguimiento los perfiles de seguridad de UPA 15 y ADA fueron generalmente similares y las tasas de la mayoría de los eventos adversos fueron más altas con UPA 30 en comparación con ADA, aunque los eventos adversos que llevaron a discontinuar el medicamento fueron iguales con UPA 30 mg que con ADA (7,8 eventos /100 años-paciente) y un poco menos con UPA 15 mg⁽¹²⁾.

Así, UPA ha demostrado ser eficaz en APs, incluso en pacientes que habían recibido biológicos antes, tanto en el compromiso articular, entésico, dactilitis, y piel, siendo la dosis de 15 mg al día (la dosis finalmente aprobada) al menos no inferior a ADA, con una estrecha asociación entre mejoras significativas en los resultados centrados en el paciente y el logro de un control estricto de la enfermedad. Si bien la respuesta a la dosis de 30 mg fue más rápida, a largo plazo la respuesta con 15 mg al día fue similar y con menos eventos adversos. Quedan dudas sobre

el efecto en el compromiso axial de APs dado que no hubo evaluación imagenológica, pero al menos los pacientes reportaron sentirse mejor y los datos de seguridad son favorables.

Espondilitis Anquilosante

En espondilitis anquilosante (EA) se estudio su eficacia y seguridad en un estudio fase II/III publicado el año 2019⁽¹³⁾. Pacientes de 62 sitios en 20 países (no Sudamérica) ingresaron al estudio. Los pacientes elegibles (≥ 18 años) cumplieron con los criterios modificados de Nueva York para EA, y tenían enfermedad activa al inicio del estudio con respuesta inadecuada a al menos dos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o intolerancia o contraindicación para recibirlos. Se excluyeron los pacientes con exposición previa a JAKi o terapia biológica. Se excluyeron los pacientes con manifestaciones extraarticulares (es decir, psoriasis, uveítis o EII) que no estaban clínicamente estables durante al menos 30 días antes de la entrada al estudio. Los pacientes con anquilosis espinal total no fueron elegibles. La aleatorización a UPA 15 mg o placebo se estratificó mediante el cribado de concentraciones de PCR y región geográfica. El criterio de respuesta "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) 40 fue el objetivo primario. 93 pacientes fueron asignados a UPA 15 mg al día oral y 94 a PBO. A las 14 semanas de seguimiento se observaron resultados positivos para UPA en índices compuestos de actividad de la enfermedad como ASAS, ASDAS, BASDAI, "Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index" (BASMI), "Bath Ankylosing Spondylitis Functio-

nal Index” (BASFI), “Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score” (MASES), y también en mediciones de calidad de vida y de inflamación en resonancias de columna y sacroilíacas. En cuanto a productividad laboral hubo una tendencia a mayor mejoría con UPA pero no alcanzo significancia estadística a las 14 semanas. Las diferencias en ASAS y ASDAS fueron significativamente diferentes ya desde la primera visita de seguimiento a las 2 semanas. En cuanto a seguridad, no se observaron señales nuevas de preocupación con respecto a los estudios previos en AR. 9% de los pacientes con UPA presentaron elevación de CK, pero en ningún caso fue de relevancia clínica ni ameritó suspensión del medicamento. No se observaron eventos tromboembólicos venosos ni cardiovasculares, tampoco cáncer.

La mejoría de los puntajes compuestos ASAS y ASDAS fue en cada uno de sus dominios individuales a las 14 semanas⁽¹⁴⁾, y de las características demográficas basales el ser hombre se relacionó con tener mejores respuestas medidas por ASAS40, ASDAS y BASDAI50, destacando que el índice de masa corporal no influyo en los resultados, como si ocurre con los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa⁽¹⁵⁾.

En el seguimiento a 2 años, UPA mostró una eficacia sostenida y constante para ASAS40 y otros criterios de valoración clínicamente relevantes alcanzando, por ejemplo, tasas de baja actividad de la enfermedad y de enfermedad inactiva, medidas por ASDAS, de

cerca del 80 y 50% respectivamente. Se observó una baja tasa de progresión radiográfica según las radiografías de columna y la respuesta en cuanto a la inflamación en resonancias fue persistente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad⁽¹⁶⁾.

Así, UPA en EA es eficaz, medido por los diferentes puntajes e índices utilizados comúnmente y también por los cambios en resonancias y baja progresión del daño en radiografías. Aún falta determinar su eficacia en otras posibles manifestaciones, como EII o uveítis.

Un punto importante es la seguridad, los JAKi han estado bajo la lupa y las evaluaciones realizadas por distintas agencias de control de fármacos de los datos de tofacitinib han llevado a que se generen alertas también para UPA por la similitud en el mecanismo de acción. La agencia de administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha limitado su autorización de uso a pacientes con EA o APs que presenten falla a un inhibidor de TNF-alfa (ver sección de seguridad de tofacitinib)⁽¹⁷⁾.

Guselkumab

La IL-17 tiene un rol relevante en el desarrollo de psoriasis y APs⁽¹⁸⁾. Las células Th17 son diferenciadas de células T naïve por la acción de tres posibles combinaciones de citoquinas, una de las cuales es IL-6, IL-23 e IL-1 β . La IL-23 consta de la subunidad p40 (que también es

una subunidad de IL-12, IL-12p40) y la subunidad p19 (IL-23p19) y señala a través de su receptor IL-23R emparejado con IL-12R β 1 y es necesario para la proliferación y supervivencia de las células Th17⁽¹⁹⁾.

Algunas células que producen IL-17 también producen IL-22, pero además la expresión de IL-22 puede ser regulada en forma separada por IL-23, y la IL-22 inducida por IL-23 resulta fundamental para el desarrollo de la entesitis^(20,21). Informes en ratones con artritis inducida por colágeno mostraron que la pérdida del gen IL-23 era protectora, mientras que la pérdida del gen IL-12 exacerbaba la artritis⁽²²⁾.

Todos estos hallazgos llevaron a los esfuerzos para neutralizar solo IL-23, sin afectar IL-12, siendo GUSE uno de los productos de estos esfuerzos. GUSE es un anticuerpo monoclonal IgG1 λ humano que se une a la subunidad p19 de la IL-23 e inhibe la señalización descendente de esta. Su vida media es de 12 a 19 días⁽²³⁾.

Psoriasis

En psoriasis (PsO), GUSE demostró una alta eficacia en los estudios pivotaes al compararse con ADA y PBO. A la semana 16 el objetivo de respuesta PASI 90 fue alcanzado por 73,3% de los pacientes que recibieron GUSE, versus 49,7% de los pacientes con ADA y 2,9% de los con PBO. Incluso los que no respondieron a ADA a la semana 28 lograron una respuesta PASI90 en el 66,1% de los casos al cambiar a GUSE. Con estos hallazgos, y

gracias al buen perfil de seguridad demostrado, GUSE fue aprobado para su uso en PsO en dosis de 100 mg subcutáneos en las semanas 0, 4 y luego cada 8 semanas^(24,25). En el estudio ECLIPSE, GUSE se comparó directamente con secukinumab demostrando superioridad en el índice de respuesta PASI90 a las 48 semanas⁽²⁶⁾. Esta superioridad fue igual en el subgrupo de pacientes que reportó sufrir de APs⁽²⁷⁾.

En diferentes meta análisis publicados desde entonces, GUSE se posiciona dentro de los medicamentos con mayor efectividad para combatir el compromiso de psoriasis en piel y uñas^(28,29).

Artritis psoriásica

En el año 2018 un estudio fase II en APs mostró eficacia de GUSE, en la misma dosis aprobada para psoriasis, al comparar 100 pacientes tratados con GUSE con 49 pacientes que recibieron PBO, siendo las tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 mayores, de forma estadísticamente significativa, en el primer grupo. Si bien las infecciones y la elevación de transaminasas fueron los eventos adversos más comunes, la frecuencia fue baja, y solo hubo 1 evento adverso serio en las primeras 24 semanas de estudio en el grupo tratado con GUSE (infarto al miocardio). Si llamó la atención 5 pacientes (5%) en el grupo que recibió GUSE que presentaron neutropenia, sin existir casos en el grupo placebo. Solo en un caso la neutropenia fue grado 3 y llevó a la suspensión de guselkumab, resolviéndose sin

intervención posterior⁽³⁰⁾. La entesitis y la dactilitis también mejoraron más y en mayor proporción en el grupo tratado con GUSE⁽³¹⁾. Cabe destacar que si bien todos los índices compuestos evaluados mejoraron con GUSE, y significativamente más pacientes alcanzaron estados de baja actividad al recibir el medicamento, el compromiso no articular residual fue más prominente en los que alcanzaron baja actividad de la enfermedad por el índice DAPSA versus lo visto con los otros índices⁽³²⁾.

En el primer estudio fase III, DISCOVER-1, 128 pacientes recibieron GUSE 100 mg cada 4 semanas, otros 128 recibieron 100 mg a las 0 y 4 semanas, y luego cada 8 semanas, y 126 recibieron PBO. 30% de los pacientes incluidos habían utilizado al menos un inhibidor de TNF-alfa. El objetivo primario, respuesta ACR 20 a la semana 24, fue logrado en una tasa significativamente superior en los pacientes que recibieron GUSE (59% en el grupo de GUSE cada 4 semanas, 52% en los que lo recibieron cada 8 semanas, y 22% en el grupo PBO), siempre con una tendencia a menor respuesta en el grupo que recibió GUSE cada 8 semanas, sin lograr diferencia significativa frente a PBO en el índice ACR70 a las 24 semanas. Al separar el análisis por uso previo de inhibidores de TNF-alfa no se evidenció que la exposición previa explicara estas diferencias⁽³³⁾. El estudio DISCOVER-2⁽³⁴⁾ incluyó un número mayor de pacientes, todos sin exposición previa a biológicos. 245 pacientes recibieron GUSE 100 mg cada 4 semanas, 248 recibieron 100 mg a

las 0 y 4 semanas, y luego cada 8 semanas, y 246 recibieron PBO. El objetivo primario, respuesta ACR20 a la semana 24, fue logrado en una tasa significativamente superior en los pacientes que recibieron GUSE (64% en ambos grupos con GUSE vs 33% en el grupo que recibió PBO). En esta ocasión no hubo diferencias en las tasas de respuestas más profundas entre ambas dosis de GUSE, logrando una respuesta ACR70 a la semana 24 en 13% de los pacientes que recibieron el medicamento cada 4 semanas, en 19% de los que lo recibieron cada 8 semanas y en 4% de los que recibieron PBO. Si cabe destacar que solo los pacientes tratados con GUSE cada 4 semanas demostraron una progresión significativamente menor del daño estructural radiográfico, reflejada en cambios más pequeños desde el inicio en la puntuación de van der Heijde Modified Sharp (vdHS) modificada para APs a la semana 24, versus los pacientes tratados con PBO.

En ambos estudios la resolución de entesitis y dactilitis, y también de la fatiga, fue significativamente más frecuente en los grupos tratados con GUSE versus PBO⁽³⁵⁻³⁷⁾. Durante el primer año de seguimiento de ambos estudios no se observó tuberculosis activa, infecciones oportunistas o EII, y se observaron tasas bajas de malignidad y eventos cardiovasculares adversos importantes en los pacientes tratados con GUSE. Reacciones en el lugar de la inyección se observaron en 1 a 2% de los pacientes, y anticuerpos contra GUSE se encontraron en el 4,5% durante el primer año; la gran

mayoría de los anticuerpos no fueron neutralizantes. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas séricas (más comunes con dosis cada 4 semanas que cada 8 semanas) y la disminución de los recuentos de neutrófilos fueron generalmente leves, transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento, con un cambio mínimo de la semana 24 a las 60 semanas de seguimiento⁽³⁸⁾.

Los resultados de ambos estudios a la semana 52 para la eficacia clínica y a la semana 60 para seguridad, demostraron que las mejoras significativas en los síntomas articulares, en la piel, en la función física y en la calidad de vida obtenidas con GUSE a las 24 semanas se mantuvieron. Tanto en pacientes con y sin experiencia de uso de inhibidores de TNF-alfa. El índice de actividad mínima de la enfermedad (MDA) fue alcanzado por un porcentaje ascendente de pacientes hasta llegar a cerca del 30% en la semana 52. Para ambos regímenes de dosificación de GUSE, el perfil de seguridad durante 1 año en pacientes con APs fue consistente con el observado en la semana 24 y en pacientes con PsO tratados con GUSE^(37,39). Con todos estos datos acumulados, un metanálisis de red comparó GUSE con otros medicamentos disponibles para el tratamiento de APs. GUSE demostró una eficacia favorable en la artritis, comparable a la de antagonistas de IL-17 y a la de inhibidores de TNF-alfa, al tiempo que ofrece una mejor respuesta PASI y mayor seguridad en comparación con muchos otros tratamientos⁽⁴⁰⁾.

Un análisis posterior de los estudios DISCOVER-1 y DISCOVER-2 mostró que los pacientes con APs activa y sacroiliítis confirmada por imágenes que fueron tratados con GUSE, cada 4 semanas o cada 8 semanas, tuvieron mejorías medias mayores en BASDAI y ASDAS (ya en la semana 8) que los participantes tratados con PBO, con mejorías sostenidas en la semana 52⁽⁴¹⁾. Estos resultados han sido cuestionados por la falta de una medición más objetiva de la resolución del compromiso inflamatorio y por la falla de otros inhibidores de IL-23 en EA⁽⁴²⁾. En un estudio fase 3b, controlado con placebo de pacientes con APs con respuesta inadecuada a 1 o 2 inhibidores de TNF-alfa, GUSE 100 mg cada 8 semanas (la dosis aprobada finalmente para su uso en APs) logró una tasa de respuesta ACR20 significativamente mayor que PBO a la semana 24. La seguridad fue consistente con el perfil de seguridad favorable en PsO y pacientes con APs sin tratamiento biológico⁽⁴³⁾.

Así, GUSE ha demostrado eficacia en PsO y APs, siendo la respuesta en artritis periférica, entesitis, dactilitis competitiva con las otras alternativas disponibles, y con posible beneficio además en el compromiso axial. Destaca su alta eficacia en piel y el excelente perfil de seguridad. Aún faltan estudios para evaluar su eficacia en otros espectros, incluyendo uveítis y EII.

Tofacitinib

Tofacitinib (TOFA) es un JAKi que actualmente se está utilizando en el tratamiento de patologías como AR, APs, EA y Colitis ulcerosa (CU). Tofacitinib inhibe preferentemente la señalización dependiente de JAK3 y JAK1.

Artritis psoriásica

Los estudios OPAL Broaden⁽⁴⁴⁾ y OPAL Beyond⁽⁴⁵⁾, que contemplaban el uso de TOFA, 5 o 10 mg 2 veces al día, en pacientes con APs que habían fracasado a terapia con FAME convencionales y con inhibidores de TNF-alfa, demostraron que TOFA es superior a PBO a los 3 meses de tratamiento para artritis periférica y que esta respuesta se mantenía a los 6 meses. Con relación a los tiempos de respuesta en cuanto a capacidad funcional y actividad de la enfermedad fueron similares en pacientes tratados con TOFA y ADA⁽⁴⁴⁾.

TOFA además mostró una respuesta superior al placebo en la resolución de la entesitis y dactilitis a los 3 meses, lo que se mantiene a los 6 meses, en aquellos pacientes que han fracasado a FAME convencionales y biológicos^(44,45). La efectividad se evaluó por los cambios en el puntaje de actividad de dactilitis (DSS), el índice de entesitis de Leeds (LEI) y el índice de entesitis SPARCC. 5 y 10 mg 2 veces al día produjeron mejoras en la entesitis, excepto en la respuesta en el índice de entesitis SPARCC a la dosis de 5mg dos veces al día, donde no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a PBO.

Una mayor proporción de los pacientes que recibieron TOFA 5 y 10 mg dos veces al día alcanzaron respuesta PASI 75 versus PBO a los 3 meses. La tasa de respuesta PASI 75 fue numéricamente mayor en pacientes que recibieron 10 mg versus 5 mg dos veces al día. Además, los pacientes que recibieron TOFA mostraron mejorías en índice "Dermatology life quality index" (DLQI)^(46,47). Análisis posteriores de los estudios Opal Broaden y Opal Beyond, mostraron que a pesar de que 41,4% de los pacientes con APs presentaban síndrome metabólico de base, el grupo que recibió TOFA no empeoró valores⁽⁴⁸⁾. Además, se evidenció aumento a los 3 meses de colesterol LDL y HDL independiente o no de la presencia de síndrome metabólico, lo que no se tradujo en aumento de incidencia de eventos cardiovasculares mayores⁽⁴⁹⁾.

Los pacientes tratados con TOFA tuvieron mayor efectividad que PBO independiente del índice de masa corporal (IMC), pero se observó disminución de efectividad en pacientes con IMC >35 kg/m² ⁽⁵⁰⁾.

Espondilitis anquilosante

En un estudio Fase II publicado en 2017⁽⁵¹⁾, que duró de 16 semanas, los pacientes recibieron TOFA 2, 5 o 10 mg dos veces al día. El objetivo primario fue la tasa de respuesta ASAS20 a la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron medidas objetivas de la actividad de la enfermedad, resultados informados por el paciente y resonancia magnética de las articulaciones

sacroilíacas y la columna vertebral. TOFA 5 y 10 mg dos veces al día demostraron una mayor eficacia clínica que placebo en la reducción de signos, síntomas y criterios de valoración objetivos de EA activa en pacientes adultos con un perfil de seguridad de 12 semanas similar al informado en otras indicaciones. En un estudio fase III publicado en 2021⁽⁵²⁾ se demostró que, en adultos con EA activa, TOFA 5 mg dos veces al día tuvo una eficacia significativamente mayor que placebo, con una respuesta ASAS 20 de 56,4% vs 29,4% a las 12 semanas, y no se identificaron nuevos riesgos potenciales de seguridad, no hubo muertes, neoplasias, eventos cardiovasculares adversos mayores, eventos tromboembólicos o infecciones oportunistas.

Seguridad

En cuanto a seguridad, cabe hacer una mención especial de estudios en otras enfermedades dadas las advertencias recientes de algunas agencias reguladoras. Un metaanálisis de 30 estudios randomizados controlados de paciente con AR en tratamiento con TOFA, no mostró diferencias significativas en eventos cardiovasculares (CV) mayores⁽⁵³⁾, mientras el estudio de seguridad ORAL surveillance, con pacientes de 50 años o más y al menos un factor de riesgo CV, publicó recientemente sus resultados en que mostró mayor ocurrencia de eventos CV, trombóticos e infecciones, en pacientes tratados con TOFA que en aquellos tratados con inhibidores de TNF-alfa⁽⁵⁴⁾. Por esto la FDA y la agencia europea de medicamentos (EMA) solicitaron

que se publicara una advertencia sobre riesgo del uso de TOFA, indicando que la revisión de los resultados finales mostró una tasa más alta de eventos cardíacos graves como ataque cardíaco y accidente cerebrovascular, cáncer, coágulos sanguíneos y muerte en pacientes tratados con ambas dosis de TOFA (5 o 10 mg 2 veces al día) en comparación con los tratados con inhibidores de TNF-alfa.

Para los cánceres, se observó una mayor tasa de linfomas, una mayor tasa de cánceres de pulmón en fumadores actuales o pasados, y este mismo grupo tenía un riesgo adicional de padecer cánceres en general⁽¹⁷⁾. Con todo esto, la FDA emitió alertas sobre el uso de TOFA y solo aprueba su uso en EA y APs cuando un inhibidor de TNF-alfa ha fallado⁽¹⁷⁾.

EMA recomendó que TOFA se utilice con precaución en todos los pacientes con alto riesgo de coágulos sanguíneos y que las dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día no debe usarse en pacientes con CU que tienen un alto riesgo de coágulos sanguíneos a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado. Además, debido al mayor riesgo de infecciones, EMA recomendó que los pacientes mayores de 65 años deben ser tratados con TOFA solo cuando no exista un tratamiento alternativo⁽⁵⁵⁾.

Los datos en exposición prenatal maternal o paterna a TOFA son limitados, pero parecen mostrar que no hay mayores riesgos en resultados de embarazo y recién nacidos en

comparación con población general, sin embargo, actualmente no hay aprobación ni por la FDA ni por EMA para su uso en embarazo y lactancia⁽⁵⁶⁾.

Conclusiones

Guselkumab, tofacitinib y upadacitinib son nuevas y efectivas opciones en el tratamiento de APs y EA, enfermedades en que hay aún espacio para optimizar los esquemas terapéuticos actuales.

Cada una de estas opciones tiene fortalezas y debilidades (**tabla 1**). Por ejemplo, los JAKi son orales, con buenos datos de eficacia en la clínica articular, y tofacitinib tiene autorización de uso en CU, pero las preocupaciones por los efectos adversos han llevado a las agencias reguladoras a pedir precaución en el uso de esta clase de medicamentos (aunque preliminarmente upadacitinib parece tener mejor perfil de seguridad que tofacitinib). En cambio, guselkumab se destaca por su alta eficacia en PsO, su excelente perfil de seguridad, pero no tiene datos de utilidad en EA, enfermedad que clásicamente no responde a inhibidores de IL 23⁽⁵⁷⁾.

Para todas estas nuevas opciones se hacen necesarios mayores análisis para determinar con certeza que grupo de pacientes se beneficiara más de cada uno de ellos. Por ejemplo, se necesitan mayores datos de utilidad en EII y uveítis, comparación de eficacia cuando lo que predomina es la entesitis,

objetivar la respuesta en el compromiso axial de APs, y mayor claridad de seguridad de uso en embarazo y lactancia. Sin embargo, ante las múltiples manifestaciones que pueden tener la APs y EA, y el porcentaje importante de pacientes que persisten con enfermedad activa a pesar de utilizar distintos medicamentos, estas alternativas sin dudas tienen un lugar importante en el esquema de tratamiento. Por ejemplo, lo JAKi son una alternativa importante en los pacientes con falla a uno o más biológicos, tanto en APs y EA, en los que tengan preferencia por los medicamentos orales, y TOFA también generaría beneficios en los que además sufren de CU. Si bien las advertencias sobre la seguridad de los JAKi exigen una vigilancia cercana cabe recordar que la mayoría de estas alertas se basan en datos observados en pacientes con AR que utilizaban TOFA, siendo mejor el perfil de seguridad en APs y EA^(58,59). GUSE es una alternativa que puede considerarse como primera opción en APs con compromiso importante de piel y, por su buen perfil de seguridad, en pacientes más frágiles, aunque con los datos actuales se debe vigilar de cerca a los con compromiso axial.

Es importante que los reumatólogos estemos atentos a las fortalezas y debilidades de las múltiples opciones de tratamiento actualmente existentes para APs y EA para poder tratar a nuestros pacientes de la forma más personalizada, efectiva, y segura posible.



Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Sebastián Ibáñez speaker y Advisory Board Abbvie, Novartis, Fresenius Kabi, speaker Janssen, Bristol Myers Squibb.



Tablas

Tabla 1. Comparación de eficacia de tofacitinib upadacitinib y guselkumab según presentación clínica

	APs	APs axial	EA	Entesitis	Dactilitis	Uveitis	EII	PsO
Tofacitinib	+	¿?	+	+	+	¿?	+	+
Upadacitinib	+	+*	+	+	+	¿?	¿?	+
Guselkumab	+	+*	¿?	+	+	¿?	¿?	++

APs: artritis psoriásica
 EA: espondilitis anquilosante
 EII: enfermedad inflamatoria intestinal
 PsO: psoriasis
 * Sin evaluación de respuesta por resonancia magnética

Referencias

1. Poddubnyy D, Sieper J. Current Unmet Needs in Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 13;21(9):43.
2. Deodhar A, Strand V, Conaghan PG, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. *BMC Rheumatol*. 2020;4:19.
3. PubChem. Upadacitinib [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/58557659>
4. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1227–39.
5. Association Between Clinically Meaningful Improvements in Patient-Reported Outcomes and Stringent Measures of Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Upadacitinib versus Placebo or Adalimumab: Results from a Phase 3 Trial [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/association-between-clinically-meaningful-improvements-in-patient-reported-outcomes-and-stringent-measures-of-disease-activity-in-patients-with-psoriatic-arthritis-treated-with-upadacitinib-versus-pla/>
6. McInnes I, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Tena CFP, et al. AB0523 LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS AT 56 WEEKS FROM THE SELECT-PsA 1 STUDY. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):1288–9.
7. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;annrheumdis-2020-218870.
8. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, van den Bosch FE, Tsuji S, Dokoupilova E, et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):903–19.
9. Deodhar A, Ranza R, Ganz F, Gao T, Anderson J, Ostor A. Op0233 Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Axial Involvement. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):143–4.
10. Efficacy of Upadacitinib on Psoriatic Arthritis with Axial Involvement Defined by Investigator Assessment and PRO-Based Criteria: Results from Two Phase 3 Studies [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2021 Oct 11]. Available from:



<https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-upadacitinib-on-psoriatic-arthritis-with-axial-involvement-defined-by-investigator-assessment-and-pro-based-criteria-results-from-two-phase-3-studies/>

11. Upadacitinib Effects on Enteseal Domain in Psoriatic Arthritis Patients – a Pooled “post-hoc” Analysis from Two Phase III Studies (Select PsA 1 and 2) [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/upadacitinib-effects-on-enteseal-domain-in-psoriatic-arthritis-patients-a-pooled-post-hoc-analysis-from-two-phase-iii-studies-select-psa-1-and-2/>
12. Burmester GR, Winthrop K, Blanco R, Nash P, Goupille P, Azevedo VF, et al. Ab0522 Safety Profile of Upadacitinib up to 3 Years in Patients with Psoriatic Arthritis: An Integrated Analysis from the Phase 3 Program. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):1287–8.
13. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Dec 7;394(10214):2108–17.
14. Deodhar A, Ostor A, Maniccia A, Ganz F, Gao T, Chu A, et al. Pos0905 Achievement of Partial Remission and Inactive Disease in Upadacitinib-Treated Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):710–1.
15. Influence of Baseline Demographics on Improvements in Disease Activity Measures in Patients with Ankylosing Spondylitis Receiving Upadacitinib: A Post Hoc Subgroup Analysis [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/influence-of-baseline-demographics-on-improvements-in-disease-activity-measures-in-patients-with-ankylosing-spondylitis-receiving-upadacitinib-a-post-hoc-subgroup-analysis/>
16. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 2-Year Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with Open-Label Extension [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-2-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/>
17. Research C for DE and. 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. FDA [Internet]. 2021 Jun 12 [cited 2021 Dec 12]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
18. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol*. 2017 May 18;18(6):612–21.
19. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova J-L, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015 Jul;21(7):719–29.



20. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Sep 26;15(5):R136.
21. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76.
22. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003 Dec 15;198(12):1951–7.
23. Zhuang Y, Calderon C, Marciniak SJ, Bouman-Thio E, Szapary P, Yang T-Y, et al. First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Nov;72(11):1303–10.
24. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405–17.
25. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418–31.
26. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Sep 7;394(10201):831–9.
27. Merola JF, Shu LI, Hsu M-C, Karyekar C, Flavin S, Randazzo B, et al. Sat0390 Guselkumab Was More Effective Than Secukinumab in Patients with Plaque Psoriasis and the Subset of Patients with Self-Reported Psoriatic Arthritis in the Randomized, Double-Blind, Head-to-Head Comparison Study Eclipse Over 1 Year. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun 1;78(Suppl 2):1280–2.
28. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021 Jun;11(3):885–905.
29. Reich K, Conrad C, Kristensen LE, Smith SD, Puig L, Rich P, et al. Network meta-analysis comparing the efficacy of biologic treatments for achieving complete resolution of nail psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2021 Mar 1;1–9.
30. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 2;391(10136):2213–24.
31. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle



- DG, Nash P, Boehncke W-H, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001217.
32. Helliwell PS, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, Xu XL, Xu S, et al. Composite Measures of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: Comparative Instrument Performance Based on the Efficacy of Guselkumab in an Interventional Phase II Trial. *Arthritis Care Res*. 2020 Nov;72(11):1579–88.
 33. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Apr 4;395(10230):1115–25.
 34. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Apr 4;395(10230):1126–36.
 35. McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, Schett G, Shawi M, Kafka S, et al. Resolution of Enthesitis by Guselkumab and Relationships to Disease Burden: 1-Year Results of Two Phase-3 Psoriatic Arthritis Studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021 Apr 6;keab285.
 36. Rahman P, Mease PJ, Helliwell PS, Deodhar A, Gossec L, Kavanaugh A, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response—results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jul 14;23(1):190.
 37. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2021 Apr;73(4):604–16.
 38. Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke W-H, Mease PJ, Gottlieb AB, et al. Pooled Safety Results Through 1 Year of 2 Phase III Trials of Guselkumab in Patients With Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021 May 1;jrheum.201532.
 39. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke W-H, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naive or TNF α inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021 Feb;7(1):e001457.
 40. Mease PJ, McInnes IB, Tam L-S, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021 May 14;60(5):2109–21.
 41. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty SD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and



- sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021 Jun 29 [cited 2021 Aug 22];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(21\)00105-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00105-3/abstract)
- 42.** Coates LC. How should we define disease and outcomes in axial psoriatic arthritis? *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021 Jun 29 [cited 2021 Aug 22];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(21\)00141-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00141-7/abstract)
- 43.** Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar C, et al. Op0230 Efficacy and Safety of Guselkumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Who Demonstrated Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibition: Week 24 Results of a Phase 3b, Randomized, Controlled Study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 1;80(Suppl 1):140–1.
- 44.** Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537–50.
- 45.** Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525–36.
- 46.** Nash P, Coates LC, Fleischmann R, Papp KA, Gomez-Reino JJ, Kanik KS, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567–82.
- 47.** Merola JF, Papp KA, Nash P, Gratacós J, Boehncke WH, Thaçi D, et al. Tofacitinib in psoriatic arthritis patients: skin signs and symptoms and health-related quality of life from two randomized phase 3 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2809–20.
- 48.** Ritchlin CT, Giles JT, Ogdie A, Gomez-Reino JJ, Helliwell P, Young P, et al. Tofacitinib in Patients With Psoriatic Arthritis and Metabolic Syndrome: A Post hoc Analysis of Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):543–54.
- 49.** Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB, Veale DJ, Thiers B, Nurmohamed M, et al. Changes in Lipid Levels and Incidence of Cardiovascular Events Following Tofacitinib Treatment in Patients With Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis Across Phase III and Long-Term Extension Studies. *Arthritis Care Res*. 2019 Oct;71(10):1387–95.
- 50.** Giles JT, Ogdie A, Gomez-Reino JJ, Helliwell PS, Germino R, Stockert L, et al. Impact of baseline body mass index on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001486.
- 51.** van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1340–7.
- 52.** Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1004–13.



- 53.** Huang F, Luo Z. Adverse drug events associated with 5mg versus 10mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):523–34.
- 54.** Álvaro-Gracia JM, García-Llorente JF, Valderrama M, Gomez S, Montoro M. Update on the Safety Profile of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis from Clinical Trials to Real-World Studies: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar 1;8(1):17–40.
- 55.** CZARSKA-THORLEY D. Xeljanz [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xeljanz>
- 56.** Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov 29;24(12):2494–500.
- 57.** Baeten D, Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? *Front Immunol*. 2021;11:3825.
- 58.** Long-Term Safety Profile of Upadacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2022 Feb 12]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-profile-of-upadacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-psoriatic-arthritis-or-ankylosing-spondylitis/>
- 59.** Nash P, Coates LC, Fleishaker D, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, et al. Safety and efficacy of tofacitinib up to 48 months in patients with active psoriatic arthritis: final analysis of the OPAL Balance long-term extension study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr 1;3(4):e270–83.



**GLOBAL
RHEUMATOLOGY**

BY PANLAR

globalrheumpanlar.org