

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 45 mg upadacitinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Nachové podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o velikosti 14 × 8 mm s potiskem „a15“ na jedné straně.

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Červené podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o velikosti 14 × 8 mm s potiskem „a30“ na jedné straně.

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Žluté až skvrnitě žluté podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o velikosti 14 × 8 mm s potiskem „a45“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více chorobu

modifikujících antirevmatik (DMARD). Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

Axiální spondylartritida

Neradiografická axiální spondylartritida (nr-axSpA)

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě aktivní neradiografické axiální spondylartritidy u dospělých pacientů s objektivními známkami zánětu vyjádřenými elevací C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo nálezem na magnetické rezonanci (MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida)

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu.

Obrovskobuněčná arteritida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě obrovskobuněčné arteritidy u dospělých pacientů.

Atopická dermatitida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ulcerózní kolitida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek.

Crohnova choroba

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba upadacitinibem má být zahájena lékaři se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je upadacitinib indikován, a má probíhat pod jejich dohledem.

Dávkování

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritida

Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg jednou denně.

U pacientů s axiální spondylartritidou, u kterých nebylo dosaženo klinické odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech.

Obrovskobuněčná arteriitida

Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg jednou denně v kombinaci s postupným snižováním dávky kortikosteroidů. Monoterapie upadacitinibem nemá být používána k léčbě akutních relapsů (viz bod 4.4).

Vzhledem k chronické povaze obrovskobuněčné arteriitidy lze po vysazení kortikosteroidů pokračovat v monoterapii upadacitinibem v dávce 15 mg jednou denně.

Atopická dermatitida

Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně na základě individuálních potřeb pacienta:

- Dávka 15 mg je doporučena u pacientů s vyšším rizikem výskytu žilní tromboembolie (VTE), závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignit (viz bod 4.4).
- Dávka 30 mg jednou denně je vhodná u pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4), nebo u pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí na dávku 15 mg jednou denně.
- U dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) s tělesnou hmotností nejméně 30 kg je doporučena dávka 15 mg. Pokud pacient neodpovídá adekvátně na léčbu 15 mg jednou denně, může být dávka zvýšena na 30 mg jednou denně.
- Pro udržení odpovědi má být použita nejnižší účinná dávka.

U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučena dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Současná lokální léčba

Upadacitinib lze používat s lokálně podávanými kortikosteroidy nebo bez nich.

Na citlivých místech, jako jsou obličej, krk a intertriginózní a genitální oblasti, lze používat lokální inhibitory kalcineurinu.

U pacientů, u kterých se neprojeví žádné známky terapeutického přínosu po 12 týdnech léčby, je nutno zvážit ukončení léčby upadacitinibem.

Ulcerózní kolitida

Zahájení léčby

Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů. U pacientů, u kterých není dosaženo dostatečného terapeutického přínosu do 8. týdne, se může pokračovat s léčbou upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně po dobu dalších 8 týdnů (viz bod 5.1). Podávání upadacitinibu musí být ukončeno u všech pacientů, u kterých se do 16. týdne neprojeví žádné známky terapeutického přínosu.

Udržovací léčba

Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta:

- Dávka 15 mg je doporučena u pacientů s vyšším rizikem výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4).
- Dávka 30 mg jednou denně je vhodná u určitých pacientů, např. pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí nebo vyžadujících 16týdenní zahajovací léčbu, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4), nebo u pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu při dávce 15 mg jednou denně.
- Pro udržení odpovědi má být použita nejnižší účinná dávka.

U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.4).

U pacientů s odpovědí na léčbu upadacitinibem může být dávka kortikosteroidů snížena a/nebo jejich podávání přerušeno v souladu se standardní péčí.

Crohnova choroba

Zahájení léčby

Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 12 týdnů. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu po 12týdenním úvodním období, lze zvážit prodloužení úvodní léčby dávkou 30 mg jednou denně po dobu dalších 12 týdnů. U těchto pacientů má být podávání upadacitinibu ukončeno, pokud se po 24 týdnech léčby neprojeví žádné známky terapeutického přínosu.

Udržovací léčba

Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta:

- Dávka 15 mg je doporučená u pacientů s vyšším rizikem výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4).
- Dávka 30 mg jednou denně může být vhodná u pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4), nebo u pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu při dávce 15 mg jednou denně.
- Pro udržení odpovědi má být použita nejnižší účinná dávka.

U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená udržovací dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.4).

U pacientů s odpovědí na léčbu upadacitinibem může být dávka kortikosteroidů snížena a/nebo jejich podávání přerušeno v souladu se standardní péčí.

Interakce

Pro pacienty s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, kteří jsou současně léčeni silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (např. ketokonazol, klarithromycin), je doporučená úvodní dávka 30 mg jednou denně a doporučená udržovací dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Zahájení léčby

Léčba nemá být zahajována u pacientů s celkovým počtem lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ buněk/l, celkovým počtem neutrofilů (ANC) $< 1 \times 10^9$ buněk/l nebo s hladinou hemoglobinu (Hb) < 8 g/dl (viz body 4.4 a 4.8).

Přerušování léčby

Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, léčba má být přerušena, dokud není infekce zvládnuta.

Pro zvládnutí laboratorních abnormalit může být nutné přerušování dávkování, jak je popsáno v tabulce 1.

Tabulka 1 Laboratorní hodnoty a pokyny pro monitorování

Laboratorní hodnoty	Postup	Pokyny pro monitorování
Celkový počet neutrofilů (ANC)	Pokud je ANC < 1 x 10 ⁹ buněk/l, léčba má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ANC vrátí nad tuto hodnotu	Vyhodnoťte na začátku léčby a poté ne později než za 12 týdnů po zahájení léčby. Dále vyhodnoťte v rámci individuální péče o pacienta.
Celkový počet lymfocytů (ALC)	Pokud je ALC < 0,5 x 10 ⁹ buněk/l, léčba má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ALC vrátí nad tuto hodnotu	
Hemoglobin (Hb)	Léčba má být přerušena, pokud je Hb < 8 g/dl, a může být znovu zahájena, jakmile se Hb vrátí nad tuto hodnotu	
Jaterní aminotransferázy	Pokud je podezření na poškození jater vyvolané léky, léčba má být dočasně přerušena	Vyhodnoťte na začátku léčby a poté podle rutinní péče o pacienta.
Lipidy	Pacienti mají být léčeni podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii	Vyhodnoťte za 12 týdnů po zahájení léčby a poté podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii.

Zvláštní skupiny

Starší pacienti

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritida

Údaje u pacientů ve věku 75 let a starších jsou omezené (viz bod 4.4).

Atopická dermatitida

U atopické dermatitidy se u pacientů ve věku 65 let a starších nedoporučují dávky vyšší než 15 mg jednou denně (viz body 4.4 a 4.8).

Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba

U ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby se pro udržovací léčbu pacientů ve věku 65 let a starších nedoporučují dávky přípravku vyšší než 15 mg jednou denně (viz body 4.4 a 4.8). Bezpečnost a účinnost upadacitinibu u pacientů ve věku 75 let a starších nebyla dosud stanovena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou pro podávání upadacitinibu k dispozici omezené údaje (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mají upadacitinib užívat se zvýšenou opatrností, jak je popsáno v tabulce 2. Užívání upadacitinibu nebylo studováno u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu, a proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Tabulka 2 Doporučená dávka pro těžkou poruchu funkce ledvin^a

Terapeutická indikace	Doporučená dávka podávaná jednou denně
Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondylartritida, obrovskobuněčná arteriitida, atopická dermatitida	15 mg
Ulcerózní kolitida, Crohnova choroba	Úvodní dávka: 30 mg Udržovací dávka: 15 mg
^a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 15 až < 30 ml/min/1,73 m ²	

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (skóre A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Upadacitinib nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku RINVOQ u dětí mladších 12 let s atopickou dermatitidou nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost přípravku RINVOQ u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Použití přípravku RINVOQ v indikaci obrovskobuněčné arteriitidy u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek RINVOQ se užívá perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla a může se užívat kdykoli během dne. Tablety se polykají vcelku a nemají se dělit, drtit ani kousat, aby bylo zajištěno správné podání celé dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upadacitinib má být používán pouze v případě, že nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby u následujících pacientů:

- ve věku 65 let a starších;
- pacientů s anamnézou kardiovaskulární aterosklerotické nemoci nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci);
- pacientů s rizikovými faktory pro malignitu (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze).

Použití u pacientů ve věku 65 let a starších

Vzhledem ke zvýšenému riziku výskytu MACE, malignit, závažných infekcí a mortality z různých příčin u pacientů ve věku 65 let a starších, jak bylo pozorováno v rozsáhlé randomizované studii

tofacitinibu (jiný inhibitor Janusovy kinázy (JAK)), se má upadacitinib u těchto pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici žádné jiné vhodné alternativy léčby.

U pacientů ve věku 65 let a starších existuje při užívání upadacitinibu v dávce 30 mg jednou denně zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků. V důsledku toho je doporučená dávka pro dlouhodobé používání u této populace pacientů 15 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.8).

Imunosupresivní léčivé přípravky

Kombinace s jinými silnými imunosupresivy, jako jsou azathioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporin, takrolimus a biologické DMARD nebo jiné inhibitory JAK, nebyla v klinických studiích hodnocena a nedoporučuje se, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese.

Závažné infekce

U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce. Nejčastější závažné infekce hlášené u upadacitinibu zahrnovaly pneumonii (viz bod 4.8) a flegmonu. U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny případy bakteriální meningitidy a sepse. Mezi oportunními infekcemi byly při léčbě upadacitinibem hlášeny tuberkulóza, multidermatomální herpes zoster, orální/jícnová kandidóza a kryptokokóza.

Upadacitinib nemá být podáván pacientům s aktivní závažnou infekcí, včetně lokalizovaných infekcí (viz bod 4.3).

Zvažte rizika a přínosy léčby před zahájením léčby upadacitinibem u pacientů:

- s chronickou nebo rekurentní infekcí
- kteří měli tuberkulózu
- s anamnézou závažné nebo oportunní infekce
- kteří pobývali nebo cestovali v oblastech endemické tuberkulózy nebo endemických mykóz, nebo
- se základními onemocněními, které je mohou predisponovat k infekci.

Pacienty je třeba během léčby a po léčbě upadacitinibem pečlivě sledovat s ohledem na vývoj známek a příznaků infekce. Léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná nebo oportunní infekce. Pacient, u kterého se během léčby upadacitinibem objeví nová infekce, má být podroben rychlému a úplnému diagnostickému vyšetření vhodnému pro pacienty s oslabeným imunitním systémem. Je třeba zahájit vhodnou antimikrobiální léčbu, pacient musí být pečlivě sledován a léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud pacient na antimikrobiální léčbu nereaguje. Léčba upadacitinibem může být opětovně zahájena, jakmile je infekce zvládnuta.

Vyšší výskyt závažných infekcí byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg.

Vzhledem k vyššímu výskytu infekcí u starších osob a v diabetické populaci obecně je třeba při léčbě starších osob a pacientů s diabetem postupovat opatrně. U pacientů ve věku 65 let a starších se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici žádné jiné vhodné alternativy léčby (viz bod 4.2).

Tuberkulóza

Před zahájením léčby upadacitinibem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). Upadacitinib nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). U pacientů s dříve neléčenou latentní TBC nebo u pacientů s přítomností rizikových faktorů infekce TBC je zapotřebí zvážit antituberkulózní léčbu ještě před zahájením léčby upadacitinibem.

Při rozhodování o tom, zda je zahájení antituberkulózní léčby pro daného pacienta vhodné, je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou TBC.

Pacienti mají být sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky TBC, a to včetně pacientů, kteří měli před zahájením léčby negativní test na latentní infekci TBC.

Reaktivace viru

V klinických studiích byla hlášena reaktivace viru, včetně případů reaktivace viru herpes (např. herpes zoster) (viz bod 4.8). Riziko onemocnění herpes zoster se zdá být vyšší u japonských pacientů léčených upadacitinibem. Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má být zváženo přerušení léčby upadacitinibem, dokud není epizoda vyřešena.

Před zahájením a během léčby upadacitinibem má být provedeno vyšetření na virovou hepatitidu a má být monitorována reaktivace. Pacienti, kteří měli pozitivní protilátky proti hepatitidě C a přítomnost RNA viru hepatitidy C, byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti, kteří byli pozitivní na povrchový antigen hepatitidy B nebo na přítomnost DNA viru hepatitidy B, byli z klinických studií vyloučeni. Pokud je během podávání upadacitinibu detekována DNA viru hepatitidy B, má být provedena konzultace s jaterním specialistou.

Očkování

O reakci na očkování živými vakcínami u pacientů užívajících upadacitinib nejsou k dispozici žádné údaje. Podání živých atenuovaných vakcín během léčby upadacitinibem nebo bezprostředně před ní se nedoporučuje. Před zahájením léčby upadacitinibem je doporučeno, aby pacienti absolvovali všechna očkování, včetně profylaktického očkování proti pásovému oparu, v souladu s platnými pokyny pro očkování (viz bod 5.1).

Maligní onemocnění

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, byly hlášeny případy výskytu lymfomu a malignit.

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního nádoru (NMSC).

Vyšší výskyt malignit byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg.

U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze) se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby.

Nemelanomové kožní nádory (NMSC)

U pacientů léčených upadacitinibem byl hlášen výskyt NMSC (viz bod 4.8). Vyšší výskyt NMSC byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik kožního nádoru, se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

Hematologické abnormality

U $\leq 1\%$ pacientů v klinických studiích (viz bod 4.8) byl hlášen celkový počet neutrofilů (ANC) $< 1 \times 10^9$ buněk/l, celkový počet lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ buněk/l a hemoglobin < 8 g/dl. U pacientů s ANC $< 1 \times 10^9$ buněk/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ buněk/l nebo hemoglobinem < 8 g/dl pozorovaných během rutinních vyšetření pacientů (viz bod 4.2) nemá být léčba zahajována nebo má být dočasně přerušena.

Gastrointestinální perforace

V klinických studiích a z postmarketingových zdrojů byly hlášeny případy divertikulitidy a gastrointestinální perforace (viz bod 4.8).

Upadacitinib má být používán s opatrností u pacientů s rizikem gastrointestinální perforace (např. u pacientů s probíhající divertikulitidou, s divertikulitidou v anamnéze nebo u pacientů užívajících nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), kortikosteroidy nebo opioidy). U pacientů s aktivní Crohnovou chorobou existuje zvýšené riziko výskytu perforace střeva. Pacienti, u kterých se nově objeví břišní známky a příznaky, mají být okamžitě vyšetřeni z důvodu včasné identifikace divertikulitidy nebo gastrointestinální perforace.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody

V klinických studiích s upadacitinibem byly pozorovány příhody MACE.

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován vyšší výskyt MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu (IM) bez fatálních následků a cévní mozková příhoda bez fatálních následků.

U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci, a u pacientů s aterosklerotickou kardiovaskulární nemocí v anamnéze nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory v anamnéze se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby.

Lipidy

Léčba upadacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů v závislosti na dávce, včetně celkového cholesterolu, cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL) a cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteinů (HDL) (viz bod 4.8). Zvýšení hladiny LDL cholesterolu bylo sníženo na úroveň před léčbou jako odpověď na terapii pomocí statinů, ačkoli důkazy jsou omezené. Účinek zvýšení těchto lipidových parametrů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven (viz v bodu 4.2 pokyny pro monitorování).

Zvýšení jaterních aminotransferáz

Léčba upadacitinibem byla ve srovnání s placebem spojena se zvýšeným výskytem zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8).

Jaterní aminotransferázy musí být vyhodnoceny na začátku léčby a poté v rámci rutinních vyšetření pacienta. K identifikaci potenciálních případů poškození jater vyvolaných léky je doporučeno urychlené vyšetření příčiny zvýšení jaterních enzymů.

Pokud je během rutinního vyšetření pacienta pozorováno zvýšení hodnoty ALT nebo AST a existuje podezření na poškození jater vyvolané léky, léčba upadacitinibem má být přerušena, dokud tato diagnóza není vyloučena.

Žilní tromboembolie

V klinických hodnoceních s upadacitinibem byly pozorovány případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE).

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován vyšší výskyt VTE v závislosti na dávce, včetně DVT a PE.

U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo rizikovými faktory pro malignity (viz také bod 4.4 Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody a Maligní onemocnění) se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby.

U pacientů se známými rizikovými faktory pro VTE kromě kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo rizikových faktorů pro malignity má být upadacitinib podáván se zvýšenou opatrností. Mezi rizikové faktory pro VTE kromě kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo rizikových faktorů pro malignity jsou zahrnuty výskyt VTE v minulosti, velká operace, kterou pacient podstupuje, imobilizace, použití kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční léčba a hereditární koagulopatie. Pacienti mají být během léčby upadacitinibem pravidelně vyšetřováni, aby bylo možné posoudit změny rizika výskytu VTE. Pacienti se známkami a příznaky VTE mají být okamžitě vyšetřeni a u pacientů s podezřením na VTE má být léčba upadacitinibem přerušena bez ohledu na vyšší dávky.

Okluze retinální žíly

U pacientů léčených inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, byla hlášena okluze retinální žíly. Pacienti musí být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví příznaky naznačující okluzi retinální žíly, okamžitě vyhledali lékařskou péči.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, jako jsou anafylaxe a angioedém. Pokud se objeví klinicky významná hypersenzitivní reakce, podávání upadacitinibu musí být přerušeno a musí být zahájena vhodná léčba (viz body 4.3 a 4.8).

Hypoglykemie u pacientů léčených s diabetem

U pacientů léčených s diabetem byly po zahájení léčby inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, hlášeny případy hypoglykemie. V případě výskytu hypoglykemie může být nutná úprava dávky antidiabetických léčivých přípravků.

Zbytky léku ve stolici

U pacientů užívajících upadacitinib se objevily zprávy o zbytcích léku ve stolici nebo ve vývodu ze stomie. Většina hlášení popisovala anatomické (např. ileostomie, kolostomie, resekce střeva) nebo funkční gastrointestinální stavy se zkrácenou dobou průchodu gastrointestinálním traktem. Pacienti mají být poučeni, aby se v případě opakovaného výskytu reziduí léku obrátili na svého lékaře. Pacienti mají být klinicky sledováni a v případě nedostatečné terapeutické odpovědi má být zvážena alternativní léčba.

Obrovskobuněčná arteriitida

Monoterapie upadacitinibem nemá být používána k léčbě akutních relapsů, protože účinnost v této situaci nebyla prokázána. Kortikosteroidy mají být podávány podle lékařského zhodnocení a doporučených postupů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost ovlivnění farmakokinetiky upadacitinibu jinými léčivými přípravky

Upadacitinib je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Proto mohou být plazmatické expozice upadacitinibu ovlivněny léčivými přípravky, které silně inhibují nebo indukují CYP3A4.

Souběžné podávání s inhibitory CYP3A4

Expozice upadacitinibu je zvýšena při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin a grapefruit). V klinické studii vedlo současné podávání upadacitinibu s ketokonazolem k 70% zvýšení $C_{\max}$ upadacitinibu a 75% zvýšení jeho AUC. Upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně má být používán s opatrností u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni silnými inhibitory CYP3A4. Upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně se nedoporučuje používat u pacientů s atopickou dermatitidou, kteří jsou dlouhodobě léčeni silnými inhibitory CYP3A4. U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4, je doporučená úvodní dávka 30 mg jednou denně a doporučená udržovací dávka je 15 mg jednou denně (viz bod 4.2). Při dlouhodobém užívání je třeba zvážit alternativy silných inhibitorů CYP3A4. Během léčby upadacitinibem je třeba se vyhnout pokrmům a nápojům obsahujícím grapefruit.

Souběžné podávání s induktory CYP3A4

Expozice upadacitinibu je snížena při současném podávání se silnými induktory CYP3A4 (jako jsou rifampicin a fenytoin), což může vést ke sníženému terapeutickému účinku upadacitinibu. V klinické studii vedlo současné podávání upadacitinibu po opakovaných dávkách rifampicinu (silný induktor CYP3A) k přibližně 50% snížení $C_{\max}$ upadacitinibu a 60% snížení jeho AUC. Pokud je upadacitinib podáván současně se silnými induktory CYP3A4, je třeba u pacientů sledovat změny aktivity onemocnění.

Methotrexát a léčivé přípravky ovlivňující pH (např. antacida nebo inhibitory protonové pumpy) nemají žádný vliv na plazmatické expozice upadacitinibu.

Možnost ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků upadacitinibem

Opakované podávání upadacitinibu v dávkách 30 mg nebo 45 mg jednou denně zdravým jedincům mělo omezený účinek na plazmatické expozice midazolamu (citlivý substrát pro CYP3A) (24–26% snížení AUC a $C_{\max}$ midazolamu), což naznačuje, že dávky 30 mg nebo 45 mg upadacitinibu jednou denně mohou mít slabý indukční účinek na CYP3A. V klinické studii bylo AUC rosuvastatinu sníženo o 33 % a atorvastatinu o 23 %, a $C_{\max}$ rosuvastatinu po opakovaném podání dávky 30 mg upadacitinibu jednou denně zdravým jedincům bylo sníženo o 23 %. Upadacitinib neměl žádný relevantní účinek na $C_{\max}$ atorvastatinu ani na plazmatické expozice orthohydroxyatorvastatinu (hlavní aktivní metabolit atorvastatinu). Opakované podávání denních dávek upadacitinibu 45 mg zdravým jedincům vedlo k omezenému zvýšení AUC dextromethorfanu (citlivý substrát CYP2D6) o 30 % a $C_{\max}$ dextromethorfanu o 35 %, což značí, že upadacitinib v dávce 45 mg jednou denně má slabý inhibiční účinek na CYP2D6. U substrátů CYP3A, substrátů CYP2D6, rosuvastatinu nebo atorvastatinu se při současném podávání s upadacitinibem nedoporučuje žádná úprava dávky.

Upadacitinib nemá žádné relevantní účinky na plazmatické expozice ethinylestradiolu, levonorgestrelu, methotrexátu nebo léčivých přípravků, které jsou substráty pro metabolismus prostřednictvím CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 4 týdny po poslední dávce upadacitinibu. Pediatřiští pacienti ženského pohlaví a/nebo jejich rodiče/pečovatelé mají být informováni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud dostanou první menstruaci během užívání upadacitinibu.

Těhotenství

Údaje o podávání upadacitinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Upadacitinib byl teratogenní u potkanů a králíků s účinky na kosti u plodů potkanů a na srdce u plodů králíků při expozici *in utero*.

Upadacitinib je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud pacientka během užívání upadacitinibu otěhotní, rodiče mají být informováni o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se upadacitinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování upadacitinibu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Upadacitinib se v období kojení nemá podávat. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání upadacitinibu.

Fertilita

Účinek upadacitinibu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Upadacitinib může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože se během léčby přípravkem RINVOQ mohou objevit závratě a vertigo (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích zabývajících se revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a axiální spondylartritidou byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 2 % pacientů v alespoň jedné z indikací s nejvyšší mírou mezi uvedenými indikacemi) upadacitinibu v dávce 15 mg infekce horních cest dýchacích (19,5 %), zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi (CPK) (8,6 %), zvýšení alaninaminotransferázy (4,3 %), bronchitida (3,9 %), nauzea (3,5 %), neutropenie (2,8 %), kašel (2,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (2,2 %) a hypercholesterolemie (2,2 %).

V placebem kontrolovaných klinických studiích zabývajících se atopickou dermatitidou byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 2 % pacientů) upadacitinibu v dávce 15 mg nebo 30 mg infekce horních dýchacích cest (25,4 %), akné (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), bolest hlavy (6,3 %), zvýšení

CPK v krvi (5,5 %), kašel (3,2 %), folikulitida (3,2 %), bolest břicha (2,9 %), nauzea (2,7 %), neutropenie (2,3 %), pyrexie (2,1 %) a chřipka (2,1 %).

V placebem kontrolovaných klinických studiích zahajovací a udržovací léčby ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 3 % pacientů) upadacitinibu v dávce 45 mg, 30 mg nebo 15 mg infekce horních cest dýchacích (19,9 %), pyrexie (8,7 %), zvýšení CPK v krvi (7,6 %), anémie (7,4 %), bolest hlavy (6,6 %), akné (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), neutropenie (6,0 %), vyrážka (5,2 %), pneumonie (4,1 %), hypercholesterolemie (4,0 %), bronchitida (3,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (3,9 %), únava (3,9 %), folikulitida (3,6 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) a chřipka (3,2 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly závažné infekce (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil upadacitinibu se při dlouhodobé léčbě u všech indikací obecně podobal bezpečnostnímu profilu v placebem kontrolované fázi.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků vychází ze zkušeností získaných v klinických studiích a v postmarketingovém období. Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). Frekvence v tabulce 3 vycházejí z vyšších četností nežádoucích účinků hlášených u přípravku RINVOQ v klinických studiích zabývajících se revmatickým onemocněním (15 mg), atopickou dermatitidou (15 mg a 30 mg), ulcerózní kolitidou (15 mg, 30 mg a 45 mg) nebo Crohnovou chorobou (15 mg, 30 mg a 45 mg). Pokud byly u jednotlivých indikací pozorovány významné rozdíly ve frekvenci, jsou uvedeny v poznámkách pod tabulkou.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích (IHCD) ^a	Bronchitida ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Folikulitida Chřipka Infekce močových cest Pneumonie ^{a,h}	Orální kandidóza Divertikulitida Seps	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nemelanomový kožní nádor ^f		
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie ^a Neutropenie ^a Lymfopenie		
Poruchy imunitního systému		Kopřivka ^{c,g}	Závažné hypersenzitivní reakce ^{a,c}	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypercholesterolemie ^{a,b} Hyperlipidemie ^{a,b}	Hypertriglyceridemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy ^{a,j} Závratě		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo ^a		

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha ^a Nauzea	Gastrointestinální perforace ⁱ	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné ^{a,c,d,g}	Vyrážka ^a		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Diskolorace spermatu ^l
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie Periferní edém ^{a,k}		
Vyšetření		Zvýšení CPK v krvi Zvýšení ALT ^b Zvýšení AST ^b Zvýšení tělesné hmotnosti ^g		

^a Prezentováno jako seskupený pojem.

^b Ve studiích zabývajících se atopickou dermatitidou byla frekvence bronchitidy, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, zvýšení ALT a zvýšení AST méně častá.

^c Ve studiích zabývajících se revmatickým onemocněním byl častý výskyt akné a méně častý výskyt kopřivky.

^d Ve studiích zabývajících se ulcerózní kolitidou byl častý výskyt akné.

^e Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce a angioedému.

^f Většina příhod byla hlášena jako bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže.

^g V případě Crohnovy choroby byl častý výskyt akné a méně častý výskyt kopřivky a zvýšení tělesné hmotnosti.

^h Výskyt pneumonie byl častý u Crohnovy choroby a méně častý u jiných indikací.

ⁱ Frekvence je založena na studiích u Crohnovy choroby.

^j Výskyt bolesti hlavy byl ve studiích s obrovskobuněčnou arteriitidou velmi častý.

^k Frekvence je založena na studiích s obrovskobuněčnou arteriitidou.

^l Byly zaznamenány případy diskolorace spermatu, převážně modré a méně často zelené, především u pacientů užívajících upadacitinib v indikaci ulcerózní kolitida nebo Crohnova choroba. Klinický význam diskolorace spermatu není znám.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Revmatoidní artritida

Infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích s doprovodnou léčbou DMARD byla frekvence infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 27,4 % ve srovnání s 20,9 % ve skupině s placebem. Ve studiích s methotrexátem (MTX) byla frekvence infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu v monoterapii 19,5 % ve srovnání s 24,0 % ve skupině s MTX. Celkový dlouhodobý výskyt infekcí ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 (2 630 pacientů) byl 93,7 příhod na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s doprovodnou léčbou DMARD byla frekvence závažné infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 1,2 % ve srovnání s 0,6 % ve skupině s placebem. Ve studiích kontrolovaných MTX byla frekvence závažné infekce během 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu v monoterapii 0,6 % ve srovnání s 0,4 % ve skupině s MTX. Celkový dlouhodobý výskyt závažných infekcí ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 byl 3,8 příhod na 100 pacientoroků. Nejčastější závažnou infekcí byla pneumonie. Výskyt závažných infekcí zůstal stabilní i při dlouhodobé expozici.

Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)

V placebem kontrolovaných klinických studiích s doprovodnou léčbou DMARD byla frekvence výskytu oportunních infekcí po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 0,5 % ve srovnání s 0,3 % ve skupině s placebem. Ve studiích kontrolovaných MTX nebyly žádné případy oportunní infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu v monoterapii a 0,2 % ve skupině s MTX. Celkový dlouhodobý výskyt oportunních infekcí ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 byl 0,6 příhod na 100 pacientoroků.

Dlouhodobý výskyt herpes zoster ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 byl 3,7 příhod na 100 pacientoroků. Většina případů herpes zoster zahrnovala jediný dermatom a nebyla závažná.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V placebem kontrolovaných studiích s doprovodnou léčbou DMARD bylo po dobu až 12/14 týdnů pozorováno zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ≥ 3 násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) při nejméně jednom měření u 2,1 % a 1,5 % pacientů léčených dávkou 15 mg upadacitinibu ve srovnání s 1,5 % a 0,7 % pacientů léčených placebem. Z 22 případů zvýšení jaterních aminotransferáz byla většina asymptomatická a přechodná.

Ve studiích kontrolovaných MTX bylo po dobu 12/14 týdnů pozorováno zvýšení ALT a AST $\geq 3 \times$ ULN při nejméně jednom měření u 0,8 % a 0,4 % pacientů léčených dávkou 15 mg upadacitinibu, ve srovnání s 1,9 % a 0,9 % u pacientů léčených MTX.

Vzorec a výskyt zvýšení ALT/AST zůstaly v průběhu času stabilní, včetně dlouhodobých prodloužených studií.

Zvýšení hodnot lipidů

Léčba dávkou 15 mg upadacitinibu byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, včetně celkového cholesterolu, triacylglycerolů, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Poměr LDL/HDL zůstal beze změny. Zvýšení bylo pozorováno po 2 až 4 týdnech léčby a zůstalo při dlouhodobé léčbě stabilní. U pacientů v kontrolovaných studiích s výchozími hodnotami pod stanovenými limity bylo pozorováno, že se následující frekvence pacientů posouvají nad stanovené limity nejméně jednou během 12/14 týdnů (včetně pacientů, kteří měli izolované zvýšené hodnoty):

- Celkový cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 31 % ve skupině s placebem
- LDL cholesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 19 % ve skupině s placebem
- HDL cholesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 61 % ve skupině s placebem
- Triacylglyceroly $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 15 % ve skupině s placebem

Kreatinfosfokináza

V placebem kontrolovaných studiích s doprovodnou léčbou DMARD bylo po dobu 12/14 týdnů pozorováno zvýšení hodnot CPK. Zvýšení CPK $> 5 \times$ ULN bylo hlášeno u 1,0 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu a 0,3 % pacientů s placebem v průběhu 12/14 týdnů. Většina zvýšení $> 5 \times$ ULN byla přechodná a nevyžadovala ukončení léčby. Průměrné hodnoty CPK se zvýšily za 4 týdny s průměrným zvýšením 60 U/l ve 12. týdnu a poté zůstaly stabilní na zvýšené hodnotě včetně prodloužené terapie.

Neutropenie

V placebem kontrolovaných studiích s doprovodnou léčbou DMARD po dobu až 12/14 týdnů došlo ke snížení počtu neutrofilů pod 1×10^9 buněk/l při nejméně jednom měření u 1,1 % pacientů ve skupině s 15 mg upadacitinibu a u < 0,1 % pacientů ve skupině s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na pokles ANC < 1×10^9 buněk/l (viz bod 4.2). Průměrné počty neutrofilů se snížily během 4 až 8 týdnů. Snížení počtu neutrofilů zůstalo v průběhu doby stabilní na nižší hodnotě, než byla výchozí hodnota, a to i při prodloužené terapii.

Psoriatická artritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou. U pacientů léčených upadacitinibem v kombinaci s léčbou MTX ve srovnání s pacienty léčenými v monoterapii byl pozorován vyšší výskyt závažných infekcí (2,6 příhod na 100 pacientoroků, resp. 1,3 příhod na 100 pacientoroků) a zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (frekvence výskytu zvýšení ALT stupně 3 a vyššího 1,4 %, resp. 0,4 %).

Axiální spondylartritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní axiální spondylartritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní zjištění.

Obrovskobuněčná arteritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg konzistentní se známým bezpečnostním profilem upadacitinibu.

Závažné infekce

V placebem kontrolované klinické studii byla frekvence závažných infekcí během 52 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 5,7 % a 10,7 % ve skupině s placebem. Dlouhodobý výskyt závažných infekcí byl 5,9 příhod na 100 pacientoroků ve skupině s 15 mg upadacitinibu a 10,5 příhod na 100 pacientoroků ve skupině s placebem.

Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)

V placebem kontrolované klinické studii byla frekvence oportunních infekcí (kromě tuberkulózy a herpes zoster) během 52 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 1,9 % a 0,9 % ve skupině s placebem. Dlouhodobý výskyt oportunních infekcí (kromě tuberkulózy a herpes zoster) byl 1,8 příhody na 100 pacientoroků ve skupině s 15 mg upadacitinibu a 1,5 příhody na 100 pacientoroků ve skupině s placebem.

V placebem kontrolované klinické studii byla frekvence herpes zoster během 52 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 5,3 % a 2,7 % ve skupině s placebem. Dlouhodobý výskyt herpes zoster byl 5,9 příhod na 100 pacientoroků ve skupině s 15 mg upadacitinibu a 3,0 příhody na 100 pacientoroků ve skupině s placebem.

Atopická dermatitida

Infekce

V placebem kontrolované fázi klinických studií byla frekvence infekce po dobu 16 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 39 % a ve skupině s 30 mg upadacitinibu 43 % ve srovnání s 30 % ve skupině s placebem. Dlouhodobá frekvence infekcí ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 98,5 a 109,6 příhod na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných klinických studiích byla frekvence závažné infekce po dobu 16 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 0,8 % a ve skupině s 30 mg upadacitinibu 0,4 % ve srovnání s 0,6 % ve skupině s placebem. Dlouhodobá frekvence závažných infekcí ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 2,3 a 2,8 příhod na 100 pacientoroků.

Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)

V placebem kontrolované fázi klinických studií zahrnovaly všechny hlášené oportunní infekce (kromě TBC a herpes zoster) herpetický ekzém. Frekvence herpetického ekzému po dobu 16 týdnů byla ve skupině s 15 mg upadacitinibu 0,7 % a ve skupině s 30 mg upadacitinibu 0,8 % ve srovnání s 0,4 % ve skupině s placebem. Dlouhodobá frekvence herpetického ekzému ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 1,6 a 1,8 příhod na 100 pacientoroků. U upadacitinibu v dávce 30 mg byl hlášen jeden případ ezofageální kandidózy.

Dlouhodobá frekvence herpes zoster ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 3,5 a 5,2 příhod na 100 pacientoroků. Většina příhod herpes zoster zahrnovala jediný dermatom a nebyla závažná.

Laboratorní abnormality

Na dávce závislé změny zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), lipidových parametrů, hodnot CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) a neutropenie ($\text{ANC} < 1 \times 10^9 \text{ buněk/l}$) spojené s léčbou upadacitinibem byly podobné těm, které byly pozorovány v klinických studiích zabývajících se revmatickým onemocněním.

Po 16. týdnu bylo ve studiích zabývajících se atopickou dermatitidou pozorováno malé zvýšení LDL cholesterolu. V 52. týdnu bylo průměrné zvýšení LDL cholesterolu oproti výchozí hodnotě 0,41 mmol/l u upadacitinibu v dávce 15 mg a 0,56 mmol/l u upadacitinibu v dávce 30 mg.

Ulcerózní kolitida

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ulcerózní kolitidou byl obecně konzistentní s profilem pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.

Byla pozorována vyšší míra výskytu herpes zoster v 16týdenním období zahájení léčby oproti 8týdennímu období zahájení léčby.

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby byla frekvence infekce v průběhu 8 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg 20,7 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 17,5 %. V placebem kontrolované studii udržovací léčby byla frekvence infekce v průběhu 52 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 40,4 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 44,2 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 38,8 %. Dlouhodobá četnost výskytu infekcí u upadacitinibu v dávce 15 mg byla 64,5 příhod na 100 pacientoroků a v dávce 30 mg 77,8 příhod na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby byla frekvence závažné infekce v průběhu 8 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg i ve skupině s placebem 1,3 %. V průběhu 8týdenní prodloužené léčby upadacitinibem v dávce 45 mg nebyly pozorovány žádné další závažné infekce. V placebem kontrolované studii udržovací léčby byla frekvence závažné infekce v průběhu 52 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 3,6 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 3,2 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 3,3 %. Dlouhodobá četnost výskytu závažných infekcí ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg byla 3,0 příhod na 100 pacientoroků a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 4,6 příhod na 100 pacientoroků.

Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí v zahajovací a udržovací fázi byla pneumonie způsobená covid-19.

Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby v průběhu 8 týdnů byla frekvence oportunní infekce (kromě tuberkulózy a herpes zoster) ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg 0,4 % a ve skupině s placebem 0,3 %. V průběhu 8týdenní prodloužené léčby upadacitinibem v dávce 45 mg nebyly pozorovány žádné další oportunní infekce (kromě tuberkulózy a herpes zoster). V placebem kontrolované studii udržovací léčby v průběhu 52 týdnů byla frekvence oportunní infekce (kromě tuberkulózy a herpes zoster) ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 0,8 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 0,8 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 0,8 %. Dlouhodobá četnost výskytu oportunních infekcí (kromě tuberkulózy a herpes zoster) ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg byla 0,3 příhod na 100 pacientoroků a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 0,6 příhod na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby v průběhu 8 týdnů byla frekvence herpes zoster ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg 0,6 % a ve skupině s placebem 0 %. V průběhu 16týdenní léčby upadacitinibem v dávce 45 mg byla frekvence herpes zoster 3,9 %. V placebem kontrolované studii udržovací léčby v průběhu 52 týdnů byla frekvence herpes zoster ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 4,8 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 5,6 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 0 %. Dlouhodobá četnost výskytu herpes zoster ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg byla 4,5 příhod na 100 pacientoroků a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 7,2 příhod na 100 pacientoroků.

Gastrointestinální perforace

V placebem kontrolovaném udržovacím období byla gastrointestinální perforace hlášena u 1 pacienta s placebem (1,5 na 100 pacientoroků) a nebyla hlášena u žádného pacienta s upadacitinibem v dávce 15 mg nebo 30 mg. V dlouhodobé prodloužené studii hlásil příhody 1 pacient léčený upadacitinibem v dávce 15 mg (0,1 na 100 pacientoroků) a 1 pacient léčený upadacitinibem v dávce 30 mg (< 0,1 na 100 pacientoroků).

Laboratorní abnormality

V klinických studiích zahajovací léčby a udržovací léčby byly laboratorní změny ve zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), hodnotách CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) a neutropenii ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ buněk/l) spojené s léčbou upadacitinibem obecně podobné změnám pozorovaným v klinických studiích revmatického onemocnění a atopické dermatitidy. Pro tyto laboratorní parametry byly pozorovány změny závislé na dávce související s léčbou upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby trvající až 8 týdnů došlo ke snížení počtu lymfocytů pod hodnotu $0,5 \times 10^9$ buněk/l v minimálně jednom měření u 2,0 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a u 0,8 % pacientů ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby trvající 52 týdnů došlo ke snížení počtu lymfocytů pod hodnotu $0,5 \times 10^9$ buněk/l v minimálně jednom měření u 1,6 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg, u 1,2 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg, a u 0,8 % pacientů ve skupině s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na hodnotu $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ buněk/l (viz bod 4.2). Během léčby upadacitinibem nebyly v průběhu času pozorovány žádné výrazné změny průměrného počtu lymfocytů.

Zvýšení lipidových parametrů bylo pozorováno v 8. týdnu léčby upadacitinibem v dávce 45 mg a zůstalo obecně stabilní při dlouhodobé léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg. U pacientů v placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby s výchozími hodnotami pod stanovenými mezními hodnotami byly pozorovány následující frekvence pacientů, u nichž došlo k posunu nad stanovené mezní hodnoty alespoň jednou během 8 týdnů (včetně pacientů, kteří měli izolované zvýšené hodnoty):

- Celkový cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 11 % ve skupině s placebem
- LDL cholesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 9 % ve skupině s placebem
- HDL cholesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 36 % ve skupině s placebem
- Triacylglyceroly $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 4 % ve skupině s placebem

Crohnova choroba

Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s Crohnovou chorobou léčených upadacitinibem byl obecně konzistentní se známým bezpečnostním profilem upadacitinibu.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby byla frekvence závažných infekcí v průběhu 12 týdnů 1,9 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a 1,7 % ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby byla frekvence závažných infekcí během 52 týdnů 3,2 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg a 5,7 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg oproti 4,5 % ve skupině s placebem. Dlouhodobý výskyt závažných infekcí ve skupinách s upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg u pacientů, kteří reagovali na upadacitinib v dávce 45 mg jako zahajovací léčbu, byl 5,1, resp. 7,3 příhod na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí v zahajovacích a udržovacích studiích byla gastrointestinální infekce.

Gastrointestinální perforace

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 zahajovací léčby v průběhu 12 týdnů byla gastrointestinální perforace hlášena u jednoho pacienta (0,1 %) léčeného upadacitinibem 45 mg a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Mezi všemi pacienty léčenými upadacitinibem 45 mg (n=938) v průběhu zahajovacích studií byla gastrointestinální perforace hlášena u 4 pacientů (0,4 %).

V průběhu dlouhodobé placebem kontrolované studie byla gastrointestinální perforace hlášena v jednom případě v každé skupině – jeden pacient ve skupině s placebem (0,7 příhod na 100 pacientoroků), jeden pacient ve skupině s upadacitinibem 15 mg (0,4 příhod na 100 pacientoroků) a jeden pacient ve skupině s upadacitinibem 30 mg (0,4 příhod na 100 pacientoroků). Mezi všemi pacienty se záchrannou léčbou upadacitinibem 30 mg (n=336) byla gastrointestinální perforace hlášena u tří pacientů (0,8 příhod na 100 pacientoroků) v průběhu dlouhodobé léčby.

Laboratorní abnormality

V klinických studiích zahajovací a udržovací léčby byly laboratorní změny spočívající ve zvýšených hodnotách ALT a/nebo AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), hodnotách CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), neutropenii ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ buněk/l) a lipidových parametrech spojené s léčbou upadacitinibem obecně podobné těm, které byly pozorovány v klinických studiích revmatologických onemocnění, atopické dermatitidy a ulcerózní kolitidy. Byly zaznamenány na dávce závislé změny těchto laboratorních parametrů spojené s léčbou upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby došlo v průběhu až 12 týdnů k poklesu počtu lymfocytů pod $0,5 \times 10^9$ buněk/l při alespoň jednom měření u 2,2 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a u 2,0 % pacientů ve skupině s placebem. V placebem kontrolované

studii udržovací léčby došlo v průběhu až 52 týdnů k poklesu počtu lymfocytů pod $0,5 \times 10^9$ buněk/l alespoň v jednom měření u 4,6 %, 5,2 % a 1,8 % pacientů ve skupinách s upadacitinibem v dávce 15 mg, 30 mg, resp. s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na hodnotu ALC $< 0,5 \times 10^9$ buněk/l (viz bod 4.2). Během léčby upadacitinibem nebyly v průběhu času pozorovány žádné významné průměrné změny v počtu lymfocytů.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby došlo v průběhu až 12 týdnů k poklesu koncentrace hemoglobinu pod 8 g/dl při alespoň jednom měření u 2,7 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a u 1,4 % pacientů ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby došlo v průběhu až 52 týdnů k poklesu koncentrace hemoglobinu pod 8 g/dl alespoň v jednom měření u 1,4 %, 4,4 % a 2,8 % pacientů ve skupinách s upadacitinibem v dávce 15 mg, 30 mg, resp. s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na hladinu Hb < 8 g/dl (viz bod 4.2). Během léčby upadacitinibem nebyly v průběhu času pozorovány žádné významné průměrné změny koncentrace hemoglobinu.

Starší pacienti

Na základě omezených údajů u pacientů ve věku 65 let a starších s atopickou dermatitidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou byla u dávky upadacitinibu 30 mg vyšší míra výskytu celkových nežádoucích účinků v porovnání s dávkou 15 mg (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Celkem 541 dospívajících ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou bylo léčeno v globálních studiích fáze 3 (n=343) a v doplňkových substudiích pro dospívající (n=198), z nichž 264 bylo exponováno dávkou 15 mg a 265 bylo exponováno dávkou 30 mg. Bezpečnostní profil upadacitinibu v dávce 15 mg a 30 mg u dospívajících byl podobný jako u dospělých. Bezpečnost a účinnost dávky 30 mg u dospívajících se stále zkoumá. Při dlouhodobé expozici byl nežádoucí účinek léku – kožní papilom – hlášen u 3,4 % dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou ve skupině s upadacitinibem 15 mg a u 6,8 % dospívajících pacientů s atopickou dermatitidou ve skupině s upadacitinibem 30 mg.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl upadacitinib podáván až do dávek, které jsou z hlediska denní AUC ekvivalentní dávce 60 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Nežádoucí účinky byly srovnatelné s účinky pozorovanými při nižších dávkách a nebyly identifikovány žádné specifické toxicity. Přibližně 90 % upadacitinibu v systémové cirkulaci je eliminováno během 24 hodin po podání (v rozmezí dávek hodnocených v klinických studiích). V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat známky a příznaky nežádoucích účinků. Pacienty, u kterých se objeví nežádoucí účinky, je třeba léčit odpovídajícím způsobem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory Janusových kináz (JAK), ATC kód: L04AF03

Mechanismus účinku

Upadacitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy (JAK). JAK jsou intracelulární enzymy, které přenášejí signály cytokinů nebo růstových faktorů zapojených do široké škály buněčných procesů, včetně zánětlivých odpovědí, hematopoézy a imunitních reakcí. Skupina enzymů JAK obsahuje čtyři členy, JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2, které ve dvojicích fosforylují a aktivují STAT (přenašeče signálu a aktivátory transkripce, angl. signal transducers and activators of transcription). Tato fosforylace poté moduluje genovou expresi a buněčnou funkci. JAK1 je důležitá u zánětlivých cytokinových signálů, zatímco JAK2 je důležitá pro maturaci erytrocytů a signály JAK3 hrají roli v imunitním dozoru a funkci lymfocytů.

V lidských buněčných testech upadacitinib přednostně inhibuje signalizaci pomocí JAK1 nebo JAK1/3 s funkční selektivitou oproti cytokinovým receptorům, které přenášejí signál prostřednictvím párů JAK2. Atopická dermatitida je způsobována zánětlivými cytokiny (včetně IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 a IFN- γ), které přenášejí signály dráhou JAK1. Inhibice JAK1 pomocí upadacitinibu snižuje přenos signálů mnoha mediátorů, jež způsobují známky a příznaky atopické dermatitidy, jako například ekzematoidní kožní léze a svědění. Zánětlivé cytokiny (primárně IL-6, IL-7, IL-15 a IFN- γ) přenášejí signály dráhou JAK1 a podílí se na vzniku zánětlivých onemocnění střev. Inhibice JAK1 upadacitinibem reguluje signalizaci JAK-dependentních cytokinů, která je základem zánětlivé zátěže a známek a příznaků zánětlivého onemocnění střev.

Farmakodynamické účinky

Inhibice fosforylace STAT3 indukované IL-6 a STAT5 indukované IL-7

U zdravých dobrovolníků vedlo podání upadacitinibu (ve formě s okamžitým uvolňováním) k inhibici fosforylace STAT3 indukované IL-6 (JAK1/JAK2) a STAT5 indukované IL-7 (JAK1/JAK3) v závislosti na dávce a koncentraci v krvi. Maximální inhibice byla pozorována za 1 hodinu po podání, na konci dávkovacího intervalu se vrátila na téměř výchozí hodnotu.

Lymfocyty

U pacientů s revmatoidní artritidou byla léčba upadacitinibem spojena s malým přechodným vzestupem průměrné hodnoty ALC od výchozího stavu do 36. týdne, přičemž s pokračující léčbou se hodnota ALC postupně vrátila na výchozí hodnotu nebo na úroveň jí blízkou.

hsCRP

U pacientů s revmatoidní artritidou byla léčba upadacitinibem již v 1. týdnu spojena, v porovnání s výchozími hodnotami, s poklesem průměrných hladin hsCRP, které zůstaly při pokračující léčbě zachovány.

Vakcinační studie

Vliv upadacitinibu na humorální odpověď po podání adjuvované rekombinantní vakcíny proti pásovému oparu s glykoproteinem E byl hodnocen u 93 pacientů s revmatoidní artritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg. 98 % pacientů užívalo současně methotrexát. 49 % pacientů užívalo na počátku studie perorální kortikosteroidy. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s uspokojivou humorální odpovědí definovanou jako ≥ 4 násobné zvýšení koncentrace protilátek specifických vůči glykoproteinu E v 16. týdnu (4 týdny po 2. očkovací dávce) oproti hodnotám před

očkovaním. Očkování pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg vedlo k dostatečné humorální odpovědi u 79/90 pacientů (88 % [95% CI: 81,0; 94,5]) v 16. týdnu.

Vliv upadacitinibu na humorální odpověď po podání inaktivované pneumokokové polysacharidové konjugované vakcíny (13valentní, adsorbované) byl hodnocen u 111 pacientů s revmatoidní artritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg (n=87) nebo 30 mg (n=24). Celkem 97 % pacientů (n=108) užívalo současně methotrexát. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s uspokojivou humorální odpovědí definovanou jako ≥ 2 násobné zvýšení koncentrace protilátek oproti výchozí hodnotě do 4. týdne alespoň u 6 z 12 pneumokokových antigenů (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F). Výsledky ve 4. týdnu prokázaly uspokojivou humorální odpověď u 67,5 % (95% CI: 57,4; 77,5) pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a u 56,5 % (95% CI: 36,3; 76,8) pacientů léčených upadacitinibem v dávce 30 mg.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byla hodnocena v pěti randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích fáze 3 u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, splňujících klasifikační kritéria ACR/EULAR 2010 (viz tabulka 4). Zúčastnit se mohli pacienti ve věku 18 let a starší. Při vstupu do studie byla vyžadována přítomnost alespoň 6 citlivých a 6 oteklých kloubů a důkaz systémového zánětu na základě zvýšení hodnot hsCRP. Čtyři studie zahrnovaly dlouhodobá prodloužení až na 5 let a jedna studie (SELECT-COMPARE) zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 10 let.

Primární analýza pro každou z těchto studií zahrnovala všechny randomizované subjekty, které dostaly alespoň 1 dávku upadacitinibu nebo placebo, a pro kategorické cílové parametry byla použita metoda imputace non-respondérů (*non-responder imputation*).

Ve studiích fáze 3 byla účinnost pozorovaná během podávání upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně obecně podobná účinnosti pozorované během podávání upadacitinibu v dávce 30 mg jednou denně.

Tabulka 4 Shrnutí klinických studií

Název studie	Populace (n)	Léčebná ramena	Klíčové sledované parametry
SELECT-EARLY	dosud neléčení MTX ^a (947)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapie	- Primární cílový parametr: klinická remise (DAS28-CRP) ve 24. týdnu - Nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) - ACR50 - Rentgenová progresse (mTSS) - Fyzické funkce (HAQ-DI) - SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapie	- Primární cílový parametr: nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) ve 14. týdnu - Klinická remise (DAS28-CRP) - ACR20 - Fyzické funkce (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Ranní ztuhlost

SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Doprovodná léčba csDMARD	• Primární cílový parametr: nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) ve 12. týdnu • Klinická remise (DAS28-CRP) • ACR20 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Nízká aktivita onemocnění (CDAI) • Ranní ztuhlost • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1 629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Doprovodná léčba MTX	• Primární cílový parametr: klinická remise (DAS28-CRP) ve 12. týdnu • Nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) • ACR20 • Nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) vs. adalimumab • Rentgenová progresse (mTSS) • Fyzické funkce (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Nízká aktivita onemocnění (CDAI) • Ranní ztuhlost • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^c (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Doprovodná léčba csDMARD	• Primární cílový parametr: nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) ve 12. týdnu • ACR20 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Zkratky: ACR20 (nebo 50) = zlepšení ≥ 20 % (nebo ≥ 50 %) dle American College of Rheumatology; bDMARD = biologické choroby modifikující antirevmatikum, CRP = C-reaktivní protein, DAS28 = skóre aktivity onemocnění 28 kloubů (*Disease Activity Score 28 joints*), mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre, csDMARD = konvenční syntetické choroby modifikující antirevmatikum, HAQ-DI = dotazník hodnotící zdravotní stav a index funkční neschopnosti (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*), SF-36 PCS = Stručný formulář průzkumu zdraví v souhrnu fyzické složky (*Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary*), CDAI = klinický index aktivity onemocnění (*Clinical Disease Activity Index*), FACIT-F = Funkční hodnocení skóre léčby chronických onemocnění – skóre únavy (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*), IR = pacient s nedostatečnou odpovědí, MTX = methotrexát, n = počet randomizovaných pacientů

^a pacienti, kteří nebyli dosud MTX léčeni nebo nedostali více než tři týdenní dávky MTX

^b pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX

^c pacienti s nedostatečnou odpovědí na csDMARD; pacienti s předchozí expozicí nejvýše jednomu bDMARD byli způsobilí (až do 20 % z celkového počtu pacientů), pokud měli buď omezenou expozici (< 3 měsíce), nebo museli bDMARD ukončit kvůli nesnášenlivosti

^d pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX; pacienti s předchozí expozicí nejvýše jednomu bDMARD (kromě adalimumabu) byli způsobilí (až 20 % z celkového počtu pacientů ve studii), pokud měli buď omezenou expozici (< 3 měsíce), nebo museli bDMARD ukončit kvůli nesnášenlivosti

^e pacienti s nedostatečnou odpovědí nebo s nesnášenlivostí na alespoň jedno bDMARD

Klinická odpověď

Remise a nízká aktivita onemocnění

Ve studiích dosáhl významně vyšší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg nízké aktivity onemocnění (DAS28-CRP $\leq 3,2$) a klinické remise (DAS28-CRP $< 2,6$) ve srovnání s placebem, MTX nebo adalimumabem (tabulka 5). Ve srovnání s adalimumabem bylo ve studii SELECT-COMPARE dosaženo ve 12. týdnu významně vyššího výskytu nízké aktivity onemocnění. Celkově byly nízká aktivita onemocnění i výskyt klinické remise konzistentní napříč skupinami pacientů s MTX i bez MTX. Po 3 letech zůstávalo 297/651 (45,6 %) pacientů na původně randomizované léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg a 111/327 (33,9 %) na léčbě adalimumabem ve studii SELECT-COMPARE, a 216/317 (68,1 %) pacientů na původně randomizované léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg a 149/315 (47,3 %) pacientů na léčbě MTX v monoterapii ve studii SELECT-EARLY. U pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě, se udržela nízká aktivita onemocnění a klinická remise po dobu 3 let.

Odpověď ACR

Ve všech studiích dosáhlo odpovědi ACR20, ACR50 a ACR70 po 12 týdnech více pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg než pacientů léčených placebem, MTX nebo adalimumabem (tabulka 5). Nástup účinku byl rychlý ve všech sledovaných parametrech s větší odpovědí pozorovanou již v 1. týdnu pro ACR20. Byl pozorován setrvalý výskyt odpovědi (s MTX nebo bez MTX), přičemž odpovědi ACR20/50/70 byly u pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě, zachovány po dobu 3 let.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg, samotným nebo v kombinaci s csDMARD, vedla ke zlepšení jednotlivých složek ACR, včetně citlivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a hsCRP.

Tabulka 5 Odpověď na léčbu a remise

Studie	SELECT- EARLY Dříve neléčení MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD- IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
n	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Týden											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% pacientů)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^c	17	48 ^c	14	45 ^{c, h}	29	14	43 ^c
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g, h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP < 2,6 (% pacientů)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^c	10	31 ^c	6	29 ^{c, h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^c					9	41 ^{g, h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% pacientů)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^c	36	64 ^c	36	71 ^{c, j}	63	28	65 ^c
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g, i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% pacientů)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g, h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^c					21	54 ^{g, h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		

ACR70 (% pacientů)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g, h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g, h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (% pacientů)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ⁱ	19	40 ^e	16	40 ^{e, h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g, h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
Zkratky: ACR20 (nebo 50 nebo 70) = zlepšení ≥ 20 % (nebo ≥ 50 % nebo ≥ 70 %) dle American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; CDAI = klinický index aktivity onemocnění; CR = klinická remise; CRP = C-reaktivní protein, DAS28 = skóre aktivity onemocnění 28 kloubů; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; LDA = nízká aktivita onemocnění; MTX = methotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND ^b SELECT-MONOTHERAPY ^c SELECT-EARLY ^d SELECT-COMPARE ^e porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity ^f porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s $p \leq 0,01$ s kontrolou multiplicity ^g porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s nominální $p \leq 0,001$ ^h porovnání upadacitinibu oproti adalimumabu s nominální $p \leq 0,001$ ⁱ porovnání upadacitinibu oproti adalimumabu s nominální $p \leq 0,01$ ^j porovnání upadacitinibu oproti adalimumabu s nominální $p < 0,05$ ^k porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s nominální $p \leq 0,01$ ^l porovnání upadacitinibu oproti MTX s nominální $p < 0,05$ Pozn.: Data z týdne 48 vycházejí z analýzy Full Analysis set (FAS) u randomizované skupiny s použitím metody imputace non-respondérů (<i>non-responder imputation</i>)											

Radiografická odpověď

Inhibice progresu strukturálního poškození kloubů byla hodnocena pomocí modifikovaného celkového Sharpova skóre (mTSS; *modified Total Sharp Score*) a jeho složek, skóre erozí (*erosion score*) a skóre zúžení kloubního prostoru (*joint space narrowing score*) v týdnech 24/26 a 48. týdnu ve studii SELECT-EARLY a SELECT-COMPARE.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla k významně větší inhibici progresu strukturálního poškození kloubů ve srovnání s placebem v kombinaci s MTX ve studii SELECT-COMPARE a jako monoterapie v porovnání s MTX ve studii SELECT-EARLY (tabulka 6). Analýzy skóre erozí a zúžení kloubního prostoru byly konzistentní s celkovým skóre. Podíl pacientů bez radiografické progresu (změna mTSS ≤ 0) byl v obou studiích významně vyšší u pacientů s dávkou 15 mg upadacitinibu. Inhibice progresu strukturálního poškození kloubů zůstala zachována až do 96. týdne v obou studiích u pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg (na základě dostupných výsledků u 327 pacientů ve studii SELECT-COMPARE a 238 pacientů ve studii SELECT-EARLY).

Tabulka 6 Radiografické změny

Studie	SELECT EARLY Dříve neléčení MTX			SELECT COMPARE MTX-IR	
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Léčebná skupina					
Modifikované celkové Sharpovo skóre, průměrná změna oproti vstupní hodnotě					
24. týden ^b / 26. týden ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48. týden	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Poměr pacientů bez radiografické progresed					
24. týden ^b / 26. týden ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48. týden	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Zkratky: ADA = adalimumab; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; MTX = methotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a všechny údaje o placebo v 48. týdnu byly odvozeny pomocí lineární extrapolace ^b SELECT-EARLY ^c SELECT-COMPARE ^d žádná progresed definovaná jako změna mTSS ≤ 0 ^e porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s nominální p ≤ 0,001 ^f porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s p ≤ 0,01 s kontrolou multiplicity ^g porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s p ≤ 0,001 s kontrolou multiplicity					

Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg, samotným nebo v kombinaci s csDMARD, vedla k významně většímu zlepšení fyzických funkcí ve srovnání se všemi komparátory, měřeno pomocí HAQ-DI (viz tabulka 7). Zlepšení HAQ-DI přetrvávalo u pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg, dle dostupných výsledků ze studií SELECT-COMPARE a SELECT-EARLY po dobu 3 let.

Tabulka 7 Průměrná změna oproti výchozímu stavu v HAQ-DI^{a, b}

Studie	SELECT EARLY Dříve neléčení MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD- IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Léčebná skupina											
n	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Výchozí skóre, průměr	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12. týden ^c /14. týden ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g, i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
24. týden ^e /26. týden ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h, i}	-0,6		
Zkratky: ADA = adalimumab; HAQ-DI = dotazník hodnotící zdravotní stav a index funkční neschopnosti; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; MTX = methotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a uvedená data jsou průměry ^b dotazník hodnotící zdravotní stav a index funkční neschopnosti: 0 = nejlepší, 3 = nejhorší; 20 otázek; 8 kategorií: oblékání a péče o svůj vzhled, vstávání, stravování, chůze, hygiena, dosah, stisk a aktivity. ^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND ^d SELECT-MONOTHERAPY ^e SELECT-EARLY ^f SELECT-COMPARE ^g porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s p ≤ 0,001 s kontrolou multiplicity ^h porovnání upadacitinibu oproti placebo nebo MTX s nominální p ≤ 0,001 ⁱ porovnání upadacitinibu oproti adalimumabu s nominální p ≤ 0,01											

Ve studiích SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT a SELECT-COMPARE vedla léčba upadacitinibem v dávce 15 mg k významně většímu zlepšení průměrného trvání ranní kloubní ztuhlosti ve srovnání s placebem nebo MTX.

V klinických studiích vykazovali pacienti, kteří byli léčeni upadacitinibem, významné zlepšení v jimi hlášené kvalitě života, která byla měřena pomocí Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF-36) v souhrnu fyzické složky, ve srovnání s placebem a MTX. Pacienti léčení upadacitinibem navíc hlásili významné zlepšení únavy, která byla hodnocena pomocí Funkčního hodnocení skóre léčby chronických onemocnění – skóre únavy (FACIT-F), ve srovnání s placebem.

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů ve věku 18 let nebo starších se středně těžkou až těžkou aktivní psoriatickou artritidou. Všichni pacienti měli aktivní psoriatickou artritidu po dobu nejméně 6 měsíců na základě klasifikačních kritérií pro psoriatickou artritidu (CASPAR), zahrnující alespoň 3 citlivé klouby a alespoň 3 oteklé klouby, a aktivní ložiskovou psoriázu nebo ložiskovou psoriázu v anamnéze. U obou studií byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 12. týdnu.

Studie SELECT-PsA 1 byla 24týdenní studie u 1 705 pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na alespoň jedno nebiologické DMARD. Na počátku studie užívalo 1 393 (82 %) pacientů souběžně alespoň jedno nebiologické DMARD; 1 084 (64 %) pacientů dostávalo současně pouze MTX a 311 (18 %) pacientů bylo léčeno v monoterapii. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně, adalimumab nebo placebo. Ve 24. týdnu byli všichni pacienti randomizováni k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně zaslepeným způsobem. Studie SELECT-PsA 1 zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 5 let.

Studie SELECT-PsA 2 byla 24týdenní studie u 642 pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na alespoň jedno biologické DMARD. Na počátku studie užívalo 296 (46 %) pacientů souběžně alespoň jedno nebiologické DMARD; 222 (35 %) pacientů dostávalo současně pouze MTX a 345 (54 %) pacientů bylo léčeno v monoterapii. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně nebo placebo. Ve 24. týdnu byli všichni pacienti randomizováni k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně zaslepeným způsobem. Studie SELECT-PsA 2 zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 3 roky.

Klinická odpověď

V obou studiích dosáhl ve 12. týdnu statisticky významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ACR20 ve srovnání s placebem (tabulka 8). Nástup účinku byl rychlý ve všech sledovaných parametrech s větší odpovědí pozorovanou již v 2. týdnu pro ACR20.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve srovnání s placebem ke zlepšení jednotlivých složek ACR, včetně citlivých/bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a hsCRP.

Ve studii SELECT-PsA 1 dosáhl upadacitinib v dávce 15 mg non-inferiority ve srovnání s adalimumabem v podílu pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 12. týdnu; superioritu vůči adalimumabu však nebylo možné prokázat.

V obou studiích byly v primárních a klíčových sekundárních cílových parametrech pozorovány konzistentní odpovědi samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem.

Účinnost upadacitinibu v dávce 15 mg byla prokázána bez ohledu na hodnocené podskupiny, včetně výchozího BMI, výchozího hsCRP a počtu předchozích nebiologických DMARD (≤ 1 nebo > 1).

Tabulka 8 Klinická odpověď ve studiích SELECT-PsA 1 a SELECT-PsA 2

Studie	SELECT-PsA 1 nebiologické DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
n	423	429	429	212	211
ACR20, % pacientů (95% CI)					
12. týden	36 (32; 41)	71 (66; 75) ^f	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Rozdíl oproti placebo (95% CI)	35 (28; 41) ^{d,e}		-	33 (24; 42) ^{d,e}	
24. týden	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
56. týden		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, % pacientů (95% CI)					
12. týden	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
24. týden	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
56. týden		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, % pacientů (95% CI)					
12. týden	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
24. týden	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
56. týden		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
MDA, % pacientů (95% CI)					
12. týden	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
24. týden	12 (9; 15)	37 (32; 41) ^e	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) ^e
56. týden		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Vymizení enteazitidy (LEI = 0), % pacientů (95% CI)^a					
12. týden	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
24. týden	32 (27; 39)	54 (48; 60) ^e	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
56. týden		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Vymizení daktylitidy (LDI = 0), % pacientů (95% CI)^b					
12. týden	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
24. týden	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
56. týden		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PASI75, % pacientů (95% CI)^c					
16. týden	21 (16; 27)	63 (56; 69) ^e	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) ^e
24. týden	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
56. týden		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PASI90, % pacientů (95% CI)^c					
16. týden	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
24. týden	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
56. týden		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
Zkratky: ACR20 (nebo 50 nebo 70) = zlepšení ≥ 20 % (nebo ≥ 50 % nebo ≥ 70 %) dle American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; bDMARD = biologické choroby modifikující antirevmatikum; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; MDA = minimální aktivita onemocnění (<i>minimal disease activity</i>); PASI75 (nebo 90) = zlepšení ≥ 75 % (nebo ≥ 90 %) indexu závažnosti kožních změn (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>); PBO = placebo; UPA = upadacitinib					

Pacienti, kteří přerušili randomizovanou léčbu, nebo u nich chyběly údaje v týdnu hodnocení, byli v analýzách hodnoceni jako neodpovídající na léčbu. Pro MDA, vymizení entezitidy a vymizení daktylitidy ve 24./56. týdnu, byli pacienti se záchrannou léčbou od 16. týdne v analýzách hodnoceni jako neodpovídající na léčbu.

^a u pacientů s entezitidou na počátku studie (n=241, 270, resp. 265 pro studii SELECT-PsA 1, a n=144, resp. 133 pro studii SELECT-PsA 2)

^b u pacientů s daktylitidou na počátku studie (n=126, 136, resp. 127 pro studii SELECT-PsA 1, a n=64, resp. 55 pro studii SELECT-PsA 2)

^c u pacientů s psoriázou na počátku studie $\geq 3\%$ BSA (n=211, 214, resp. 211 pro studii SELECT-PsA 1, a n=131, resp. 130 pro studii SELECT-PsA 2)

^d primární cílový parametr

^e porovnání upadacitinibu oproti placebu s $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity

^f porovnání upadacitinibu oproti adalimumabu s $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity (test non-inferiority)

Radiografická odpověď

Ve studii SELECT-PsA 1 byla inhibice progresse strukturálního poškození radiograficky hodnocena a vyjádřena jako změna oproti výchozímu stavu pomocí modifikovaného celkového Sharpova skóre (mTSS) a jeho složek, skóre erozí a skóre zúžení kloubního prostoru ve 24. týdnu.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve 24. týdnu ve srovnání s placebem ke statisticky významné větší inhibici progresse strukturálního poškození kloubů (tabulka 9). Skóre erozí a zúžení kloubního prostoru byla konzistentní s celkovým skóre. Podíl pacientů bez radiografické progresse (změna mTSS $\leq 0,5$) byl ve 24. týdnu ve srovnání s placebem v obou studiích vyšší u pacientů s dávkou 15 mg upadacitinibu.

Tabulka 9 Radiografické změny ve studii SELECT-PsA 1

Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifikované celkové Sharpovo skóre, průměrná změna oproti výchozímu stavu (95% CI)			
24. týden	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
56. týden ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Podíl pacientů bez radiografické progresse^b, % (95% CI)			
24. týden	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56. týden ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Zkratky: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a všechny údaje o placebu v 56. týdnu byly odvozeny pomocí lineární extrapolace			
^b bez progresse definované jako změna mTSS $\leq 0,5$			
^c porovnání upadacitinibu oproti placebu s $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity			

Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví

Ve studii SELECT-PsA 1 vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg statisticky významné zlepšení fyzické funkce oproti výchozímu stavu– hodnoceno pomocí HAQ-DI ve 12. týdnu (-0,42 [95% CI: -0,47; -0,37]) ve srovnání s placebem (-0,14 [95% CI: -0,18; -0,09]); zlepšení u pacientů léčených adalimumabem bylo -0,34 (95% CI: -0,38; -0,29). Ve studii SELECT-PsA 2 vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg statisticky významné zlepšení oproti výchozímu stavu v dotazníku HAQ-DI ve 12. týdnu (-0,30 [95% CI: -0,37; -0,24]) ve srovnání s placebem (-0,10 [95% CI: -0,16; -0,03]). Zlepšení fyzické funkce bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí formuláře SF-36v2. V obou studiích došlo u pacientů užívajících upadacitinib v dávce 15 mg ve 12. týdnu ke statisticky významnému

většímu zlepšení oproti výchozímu stavu ve skóre fyzické složky ve srovnání s placebem. Zlepšení oproti výchozímu stavu bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

V obou studiích došlo u pacientů užívajících upadacitinib v dávce 15 mg ve 12. týdnu ve srovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení únavy oproti výchozímu stavu – měřeno pomocí skóre FACIT-F. Zlepšení oproti výchozímu stavu bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

Na počátku studie byla psoriatická spondylitida hlášena u 31 % pacientů ve studii SELECT-PsA 1 a u 34 % pacientů ve studii SELECT-PsA 2. U pacientů s psoriatickou spondylitidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg došlo ve 24. týdnu ve srovnání s placebem ke zlepšení oproti výchozímu stavu ve skóre indexu aktivity onemocnění BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Zlepšení oproti výchozímu stavu bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

Axiální spondylartritida

Neradiografická axiální spondylartritida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii u pacientů ve věku 18 let nebo starších s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou. Studie SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) byla 52týdenní, placebem kontrolovaná studie u 314 pacientů s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s nedostatečnou odpovědí na nejméně dva NSAID nebo s intolerancí nebo kontraindikací NSAID. Pacienti museli mít objektivní známky zánětu vyjádřené elevací C-reaktivního proteinu (CRP) (definované jako > horní hranice normálních hodnot) a/nebo nálezem sakroilitidy na magnetické rezonanci (MRI) a současně žádný definitivní radiografický průkaz strukturálního poškození sakroiliakálních kloubů. Pacienti měli při screeningu a návštěvě na počátku studie aktivní onemocnění podle definice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 a dosahovali celkového skóre bolesti zad dle hodnocení pacientem (*Patient's Assessment of Total Back Pain score*) ≥ 4 na numerické škále NRS (*numerical rating scale*) 0–10. Na počátku léčby měli pacienti příznaky neradiografické axiální spondylartrity průměrně po dobu 9,1 roku a 29,1 % pacientů současně užívalo léčbu csDMARD. 32,9 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na léčbu bDMARD. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně nebo placebo. V 52. týdnu byli všichni pacienti randomizovaní k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ASAS40 (podle pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society). Studie zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 2 roky. Z pacientů, kteří byli původně randomizováni k léčbě upadacitinibem, jich 75 % (117/156) ve studii SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) pokračovalo v léčbě po dobu 2 let.

Klinická odpověď

Ve studii SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) dosáhl ve 14. týdnu významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ASAS40 ve srovnání s placebem (tabulka 10). Číselný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl pozorován ve všech časových bodech od 2. týdne až do 14. týdne.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve 14. týdnu ve srovnání s placebem ke zlepšení jednotlivých složek ASAS (celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem, celkové hodnocení bolesti zad, zánět a funkce) a dalších parametrů aktivity onemocnění, včetně hsCRP.

Účinnost upadacitinibu v dávce 15 mg byla prokázána ve všech hodnocených podskupinách, včetně pohlaví, výchozího BMI, trvání symptomů neradiografické spondylartrity, výchozí hodnoty hsCRP, nálezu sakroilitidy na MRI a předchozího užívání bDMARD.

Tabulka 10 Klinická odpověď ve studii SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg
n	157	156
ASAS40, % pacientů (95% CI)^a		
14. týden	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
52. týden	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) ^d
ASAS20, % pacientů (95% CI)^a		
14. týden	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
Částečná remise ASAS, % pacientů (95% CI)		
14. týden	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % pacientů (95% CI)		
14. týden	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Změna oproti výchozímu stavu v ASDAS-CRP (95% CI)		
14. týden	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
Neaktivní onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)		
14. týden	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
Nízká aktivita onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)		
14. týden	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Zkratky: ASAS20 (nebo ASAS40) = zlepšení ≥ 20 % (nebo ≥ 40 %) dle hodnocení pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS-CRP = skóre aktivity ankylozující spondylitidy – C-reaktivní protein (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein</i>); BASDAI = index aktivity onemocnění (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>); PBO = placebo; UPA = upadacitinib		
^a Odpověď ASAS20 (ASAS40) je definována jako zlepšení o ≥ 20 % (≥ 40 %) a absolutní zlepšení oproti výchozímu stavu o ≥ 1 jednotku (≥ 2 jednotky) (rozmezí 0 až 10) ve ≥ 3 doménách ze 4 (celkové hodnocení pacientem, celková bolest zad, funkce a zánět) a žádné zhoršení v potenciální zbývajících doméně (definované jako zhoršení o ≥ 20 % a o ≥ 1 jednotku u ASAS20 nebo definované jako zhoršení o > 0 jednotek u ASAS40).		
^b porovnání upadacitinibu oproti placebu s $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity		
^c porovnání upadacitinibu oproti placebu s $p \leq 0,01$ s kontrolou multiplicity		
^d porovnání upadacitinibu oproti placebu s nominální $p \leq 0,001$ podle předem stanovené sekvence testování s kontrolou multiplicity		
Pro binární cílové parametry byly výsledky hodnoceny metodou imputace non-respondérů (<i>non-responder imputation</i>) v kombinaci s vícečetnou imputací (<i>multiple imputation</i>). U kontinuálních cílových parametrů jsou výsledky založeny na průměrné změně oproti výchozí hodnotě, stanovené metodou nejmenších čtverců pomocí analýzy smíšených modelů pro opakovaná měření.		

Účinnost byla podle cílových parametrů prezentovaných v tabulce 10 zachována po dobu dvou let.

Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali významné zlepšení fyzických funkcí oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem – hodnoceno pomocí indexu BASFI ve 14. týdnu.

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali ve 14. týdnu významné zlepšení celkové bolesti zad a noční bolesti zad ve srovnání s placebem.

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení kvality života související se zdravím a celkového zdraví – na základě měření indexu zdraví podle ASQoL a ASAS.

Zlepšení indexu BASFI, celkové a noční bolesti zad, indexu zdraví podle ASQoL a ASAS bylo zachováno po dobu 2 let.

Objektivní měření zánětu

Známky zánětu byly hodnoceny pomocí MRI a vyjádřeny jako změna oproti výchozímu stavu ve skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pro sakroiliakální klouby. Ve 14. týdnu bylo u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg ve srovnání s placebem pozorováno významné zlepšení zánětlivých příznaků v sakroiliakálních kloubech. Zlepšení zánětu hodnocené podle MRI bylo zachováno po dobu 2 let.

Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida)

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích u pacientů ve věku 18 let nebo starších s aktivní ankylozující spondylitidou na základě indexu aktivity onemocnění BASDAI ≥ 4 a celkového skóre bolesti zad dle hodnocení pacientem ≥ 4 . Obě studie zahrnovaly dlouhodobé prodloužení až na 2 roky.

Studie SELECT-AXIS 1 byla 14týdenní, placebem kontrolovaná studie u 187 pacientů s ankylozující spondylitidou s nedostatečnou odpovědí na nejméně dva NSAID nebo s intolerancí nebo kontraindikací NSAID a bez předchozí léčby biologickými DMARD. Na počátku studie měli pacienti příznaky ankylozující spondylitidy v průměru 14,4 let a přibližně 16 % pacientů současně užívalo csDMARD. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně nebo placebo. Ve 14. týdnu byli všichni pacienti randomizováni k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ASAS40 (podle pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society).

Studie SELECT-AXIS 2 (AS) byla 14týdenní, placebem kontrolovaná studie u 420 pacientů s ankylozující spondylitidou s předchozí expozicí bDMARD (léčba inhibitory TNF nebo inhibitory interleukinu-17 (IL-17) byla u 77,4 % pacientů neúčinná; u 30,2 % došlo k intoleranci; 12,9 % mělo předchozí expozici dvěma bDMARD bez problému s nedostatečnou účinností). Na počátku studie měli pacienti symptomy ankylozující spondylitidy po dobu průměrně 12,8 let a přibližně 31 % těchto pacientů současně užívalo léčbu csDMARD. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně nebo placebo. Ve 14. týdnu byli všichni pacienti randomizováni k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ASAS40 (podle pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society).

Z pacientů, kteří byli původně randomizováni k léčbě upadacitinibem, jich 72 % (67/93) ve studii SELECT-AXIS 1 a 77 % (163/211) ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) pokračovalo v léčbě po dobu 2 let.

Klinická odpověď

V obou studiích dosáhl ve 14. týdnu významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ASAS40 ve srovnání s placebem (tabulka 11). Číselný rozdíl mezi léčebnými skupinami v ASAS40 byl pozorován od 2. týdne ve studii SELECT-AXIS 1 a od 4. týdne ve studii SELECT-AXIS 2 (AS).

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve 14. týdnu ve srovnání s placebem ke zlepšení jednotlivých složek ASAS (celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem, celkové hodnocení bolesti zad, zánět a funkce) a dalších parametrů aktivity onemocnění, včetně hsCRP.

Účinnost upadacitinibu v dávce 15 mg byla prokázána bez ohledu na hodnocené podskupiny, včetně pohlaví, výchozího BMI, trvání symptomů AS, výchozí hodnoty hsCRP a předchozího užívání bDMARD.

Tabulka 11 Klinická odpověď

Studie	SELECT-AXIS 1 bez předchozí léčby bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
n	94	93	209	211
ASAS40, % pacientů (95% CI) ^{a,b}				
14. týden	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Rozdíl oproti placebo (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % pacientů (95% CI) ^a				
14. týden	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
Částečná remise ASAS, % pacientů (95% CI)				
14. týden	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % pacientů (95% CI)				
14. týden	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
Změna oproti výchozímu stavu v ASDAS-CRP (95% CI)				
14. týden	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^c	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
Neaktivní onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)				
14. týden	0	16,1 (8,7; 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
Nízká aktivita onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)				
14. týden	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
Významné zlepšení ASDAS, % pacientů (95% CI)				
14. týden	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^c	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^c

^a Odpověď ASAS20 (ASAS40) je definována jako zlepšení o ≥ 20 % (≥ 40 %) a absolutní zlepšení oproti výchozímu stavu o ≥ 1 jednotku (≥ 2 jednotky) (rozmezí 0 až 10) ve ≥ 3 doménách ze 4 (celkové hodnocení pacientem, celková bolest zad, funkce a zánět) a žádné zhoršení v potenciální zbývajících doméně (definované jako zhoršení o ≥ 20 % a o ≥ 1 jednotku u ASAS20 nebo definované jako zhoršení o > 0 jednotek u ASAS40).

^b primární cílový parametr

^c porovnání upadacitinibu oproti placebo s p ≤ 0,001 s kontrolou multiplicity

^d porovnání upadacitinibu oproti placebo s p ≤ 0,01 s kontrolou multiplicity

^e porovnání, bez kontroly multiplicity

^f post-hoc analýza ve studii SELECT-AXIS 1, bez úpravy pro mnohonásobné porovnání

Pro binární cílové parametry byly výsledky ve 14. týdnu hodnoceny metodou imputace non-respenderů (*non-responder imputation*) (studie SELECT-AXIS 1) a metodou imputace non-respenderů v kombinaci s vícečetnou imputací (*multiple imputation*) (studie SELECT-AXIS 2 [AS]). U kontinuálních cílových parametrů jsou výsledky ve 14. týdnu založeny na průměrné změně oproti výchozí hodnotě, stanovené metodou nejmenších čtverců pomocí analýzy smíšených modelů pro opakovaná měření.

V obou studiích byla účinnost podle cílových parametrů prezentovaných v tabulce 11 zachována po dobu 2 let.

Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali v obou studiích ve 14. týdnu významné zlepšení fyzických funkcí oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem – hodnoceno pomocí indexu BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Zlepšení podle indexu BASFI bylo zachováno po dobu 2 let.

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení celkové bolesti zad a noční bolesti zad. Zlepšení celkové bolesti zad a noční bolesti zad bylo zachováno po dobu 2 let.

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení kvality života související se zdravím a celkového zdraví – na základě měření indexu zdraví podle ASQoL a ASAS. Zlepšení indexu zdraví podle ASQoL a ASAS bylo zachováno po dobu 2 let.

Entezitida

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti s již přítomnou entezitidou (n=310), kteří byli léčení upadacitinibem v dávce 15 mg, ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení entezitidy – hodnoceno podle změny oproti výchozímu stavu ve skóre MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score). Zlepšení entezitidy bylo zachováno po dobu 2 let.

Mobilita páteře

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení mobility páteře – měřeno podle změny oproti výchozímu stavu v indexu BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Zlepšení podle indexu BASMI bylo zachováno po dobu 2 let.

Objektivní měření zánětu

Známky zánětu byly hodnoceny pomocí MRI a vyjádřeny jako změna oproti výchozímu stavu ve skóre SPARCC pro páteř. V obou studiích bylo ve 14. týdnu u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg ve srovnání s placebem pozorováno významné zlepšení zánětlivých příznaků na páteři. Zlepšení zánětu hodnocené podle MRI bylo zachováno po dobu 2 let.

Obrovskobuněčná arteriitida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny ve studii SELECT-GCA, která byla randomizovanou, dvojitě zaslepenou, multicentrickou, placebem kontrolovanou studií fáze 3 u pacientů ve věku 50 let a starších s nově vzniklou nebo relabující obrovskobuněčnou arteriitidou. SELECT-GCA (období 1) byla 52týdenní studie, ve které 428 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 : 1 a denně dostávalo buď upadacitinib v dávce 15 mg, upadacitinib v dávce 7,5 mg, nebo placebo. Všichni pacienti dostávali průvodní terapii kortikosteroidy (prednison nebo prednisolon). Skupiny léčené upadacitinibem dodržovaly předem specifikovaný režim postupného snižování dávky kortikosteroidů s cílem dosáhnout 0 mg do 26 týdnů; skupina s placebem dodržovala předem stanovený režim postupného snižování dávky kortikosteroidů s cílem dosáhnout 0 mg do 52 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli setrvalé remise v 52. týdnu, jak je definováno absencí známek a příznaků obrovskobuněčné arteriitidy od 12. do 52. týdne a dodržováním protokolem stanoveného režimu postupného snižování dávky kortikosteroidů. Pacienti, kteří předčasně ukončili léčbu ve studii (upadacitinib nebo placebo) nebo u kterých chybělo hodnocení, byli klasifikováni jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu. Studie zahrnovala 52týdenní zaslepené prodloužení (období 2), což znamená celkovou dobu trvání studie až 2 roky.

Klinická odpověď

Upadacitinib v dávce 15 mg a 26týdenní postupné snižování dávky kortikosteroidů prokázaly superioritu v dosažení setrvalé remise bez kortikosteroidů v 52. týdnu ve srovnání s placebem a 52týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů (tabulka 12). Výsledky pro jednotlivé složky setrvalé remise a setrvalé kompletní remise v 52. týdnu byly konzistentní s výsledky kompozitních cílových parametrů. V případě setrvalé remise v týdnu 52 (primární cílový parametr) bylo v každém rameni podobné procento pacientů klasifikováno jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu buď z důvodu předčasného ukončení léčby ve studii (placebo: 19,6 %; upadacitinib 15 mg: 20,1 %), nebo z důvodu chybějícího hodnocení (placebo: 0,9 %; upadacitinib 15 mg: 0,5 %).

Léčebné účinky v podskupinách (pohlaví, věk, rasa, předchozí podávání inhibitoru interleukinu-6, nově vzniklá nebo relabující obrovskobuněčná arteriitida, počáteční dávka kortikosteroidů a obrovskobuněčná arteriitida s onemocněním polymyalgia rheumatica nebo bez něho) byly v souladu s výsledky v celkové studované populaci.

U významně nižšího podílu pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a s 26týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů došlo alespoň k jednomu vzplanutí obrovskobuněčné arteriitidy ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni placebem a s 52týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů až do 52. týdne. Kromě toho bylo riziko vzplanutí v rameni s upadacitinibem významně nižší ve srovnání s ramenem s placebem, měřeno dobou do prvního vzplanutí do 52. týdne (tabulka 12).

Tabulka 12 Klinická odpověď ve studii SELECT-GCA (období 1)

Léčebná skupina	PBO + 52týdenní postupné snižování dávky kortikosteroidů n=112	UPA 15 mg + 26týdenní postupné snižování dávky kortikosteroidů n=209	Léčebný rozdíl (95% CI)
Setrvalá remise v 52. týdnu ^a	29,0 %	46,4 %	17,1 % ^e (6,3; 27,8)
Setrvalá kompletní remise v 52. týdnu ^b	16,1 %	37,1 %	20,7 % ^f (11,3; 30,2)
Kompletní remise v 52. týdnu ^c	19,6 %	50,2 %	30,3 % ^f (20,4; 40,2)
Kompletní remise ve 24. týdnu ^c	36,1 %	57,2 %	20,8 % ^f (9,7; 31,9)
Čas do prvního vzplanutí GCA až do 52. týdne ^d			0,57 ^{e,g} (0,399; 0,826)
Pacienti s jedním nebo více vzplanutími GCA až do 52. týdne ^d	55,6 %	34,3 %	0,47 ^{e,h} (0,29; 0,74)

Zkratky: ESR = sedimentace erytrocytů; GCA = obrovskobuněčná arteriitida; hsCRP = vysoce senzitivní C-reaktivní protein; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Setrvalá remise je definována jako dosažení absence známek a příznaků GCA od 12. týdne až do 52. týdne a dodržení protokolem stanoveného režimu postupného snižování dávky kortikosteroidů.

^b Setrvalá kompletní remise je definována jako dosažení absence známek a příznaků GCA od 12. týdne až do 52. týdne, normalizace ESR (na hodnotu ≤ 30 mm/h; pokud je ESR > 30 mm/h a zvýšení není přičitatelné GCA, toto kritérium může být stále splněno) od 12. týdne až do 52. týdne, normalizace hsCRP na < 1 mg/dl bez zvýšení na ≥ 1 mg/dl (ve 2 po sobě jdoucích návštěvách) od 12. týdne až do 52. týdne a dodržení protokolem stanoveného režimu postupného snižování dávky kortikosteroidů.

^c Kompletní remise je definována jako dosažení absence známek a příznaků GCA, normalizace ESR (na hodnotu ≤ 30 mm/h; pokud je ESR > 30 mm/h a zvýšení není přičitatelné GCA, toto kritérium může být stále splněno), normalizace hsCRP na < 1 mg/dl a dodržení protokolem stanoveného režimu postupného snižování dávky kortikosteroidů.

^d Vzplanutí GCA je definováno jako příhoda představující rekurenci známek nebo příznaků GCA nebo jako hodnota ESR > 30 mm/h (přičitatelné GCA), která vyžaduje zvýšení dávky kortikosteroidů a je považována za vzplanutí pouze tehdy, pokud jsou splněna všechna 3 následující kritéria: absence rekurence známek a příznaků GCA, normalizace ESR a bez zvýšení dávky kortikosteroidů. U subjektů, u nichž hodnocení všechna 3 kritéria nesplňuje, se má za to, že u nich došlo ke vzplanutí GCA na začátku léčby. Doba do prvního vzplanutí GCA se počítá od okamžiku, kdy jsou splněna všechna tři výše uvedená kritéria. Subjekty, které všechna 3 výše uvedená kritéria splňují, ale ke vzplanutí GCA u nich nikdy nedojde, jsou cenzorovány při posledním hodnocení.

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

Léčebná skupina	PBO + 52týdenní postupné snižování dávky kortikosteroidů n=112	UPA 15 mg + 26týdenní postupné snižování dávky kortikosteroidů n=209	Léčebný rozdíl (95% CI)
^g Poměr rizik ^h Poměr šancí			

Kumulativní dávka kortikosteroidů

Mezi pacienty, kteří dokončili 52 týdnů následného sledování, byla kumulativní expozice kortikosteroidům v 52. týdnu významně nižší u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a s 26týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů ve srovnání s placebem a 52týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů (medián 1 615 mg vs. 2 882 mg). Porovnání kumulativní dávky kortikosteroidů mezi ramenem s upadacitinibem a ramenem s placebem je ovlivněno různými předem specifikovanými režimy postupného snižování dávky kortikosteroidů v rameni s upadacitinibem versus rameno s placebem.

Výsledky související se zdravím

Únava byla hodnocena pomocí skóre FACIT-Fatigue. Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg a 26týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů zaznamenali významně větší zlepšení oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem a 52týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů ve skóre FACIT-Fatigue v 52. týdnu (4,0; 95% CI: 1,33; 6,76).

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí SF-36. Pacienti, kteří dostávali upadacitinib v dávce 15 mg a podstupovali 26týdenní postupné snižování dávky kortikosteroidů, zaznamenali významně větší zlepšení od výchozího stavu ve srovnání s placebem a 52týdenním postupným snižováním dávky kortikosteroidů v celkovém skóre fyzické složky SF-36 v 52. týdnu (3,75; 95% CI: 1,39; 6,11).

Udržení odpovědi

Celkem 223 pacientů vstoupilo do zaslepeného prodlouženého období (období 2) studie SELECT-GCA. Pacienti, kteří byli v období 1 původně randomizováni k léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg a u nichž bylo dosaženo trvalé remise (definované jako absence známek a příznaků obrovskobuněčné arteriitidy a bez užívání kortikosteroidů) po dobu alespoň 24 týdnů před 52. týdnem, byli znovu randomizováni buď k pokračování v léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg (n=68), nebo k placebu (n=35).

Mezi pacienty, u nichž bylo v 52. týdnu dosaženo trvalé remise, si 71,7 % pacientů znovu randomizovaných k pokračování v léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg udrželo remisi bez kortikosteroidů až do 104. týdne, ve srovnání s 31,4 % pacientů znovu randomizovaných k placebu.

U pacientů, kteří byli znovu randomizováni k placebu, došlo u 59,5 % ke vzplanutí obrovskobuněčné arteriitidy, ve srovnání se 7,4 % pacientů znovu randomizovaných k pokračování v léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg. Medián doby do vzplanutí byl 113 dní u pacientů znovu randomizovaných k placebu a u pacientů znovu randomizovaných k upadacitinibu v dávce 15 mg byl delší než 365 dní (medián nebyl dosažen).

Atopická dermatitida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg a 30 mg jednou denně byly hodnoceny ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích fáze 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 a AD UP) u celkem 2 782 pacientů (ve věku od 12 let). Upadacitinib byl hodnocen u 542 (344 v primární analýze) dospívajících a 2 240 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD), která nebyla dostatečně kontrolována lokálně podávanou léčbou. Ve

výchozím stavu museli mít pacienti všechny následující hodnoty: skóre Investigator's Global Assessment (vIGA AD) ≥ 3 při celkovém hodnocení AD (erytém, indurace/papulace a mokvání/tvorba strupů) na škále závažnosti od 0 do 4, skóre Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 (kompozitní skóre hodnotící rozsah a závažnost erytému, edému/papulace, exkoriací a lichenifikace na 4 různých místech těla), postižení plochy povrchu těla (BSA) ≥ 10 % a týdenní průměr Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) ≥ 4 .

Ve všech třech studiích dostávali pacienti po dobu 16 týdnů upadacitinib jednou denně v dávce 15 mg, 30 mg nebo placebo. Ve studii AD UP dostávali pacienti současně lokální kortikosteroidy (TCS). Po skončení dvojité zaslepené fáze pokračovali pacienti, kteří byli původně randomizováni do skupin s upadacitinibem, v užívání stejné dávky až do 260. týdne. Pacienti ve skupině s placebem byli v 16. týdnu znovu randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání upadacitinibu v dávce 15 mg nebo 30 mg až do 260. týdne.

Výchozí charakteristiky

Ve studiích s monoterapií (MEASURE UP 1 a 2) mělo 50,0 % pacientů výchozí skóre vIGA-AD rovno 3 (středně těžké) a 50,0 % pacientů mělo výchozí skóre vIGA-AD rovno 4 (těžké). Průměrné výchozí skóre EASI bylo 29,3 a průměrný výchozí týdenní průměr Worst Pruritus NRS byl 7,3. Ve studii se současnou léčbou TCS (AD UP) mělo 47,1 % pacientů výchozí skóre vIGA-AD rovno 3 (středně těžké) a 52,9 % pacientů mělo výchozí skóre vIGA-AD rovno 4 (těžké). Průměrné výchozí skóre EASI bylo 29,7 a průměrný výchozí týdenní průměr Worst Pruritus NRS byl 7,2.

Klinická odpověď

Studie s monoterapií (MEASURE UP 1 A MEASURE UP 2) a se současným podáváním TCS (AD UP)

Výrazně vyšší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg nebo 30 mg dosáhl v porovnání s placebem v 16. týdnu skóre vIGA-AD 0 nebo 1, EASI 75 nebo zlepšení Worst Pruritus NRS o ≥ 4 body. Také bylo dosaženo rychlejšího zlepšení vzhledu kůže a svědění (viz tabulka 13).

Obrázek 1 znázorňuje podíl pacientů, kteří do 16. týdne dosáhli odpovědi EASI 75 oproti výchozímu stavu ve studii MEASURE UP 1 a průměrné procentuální změny skóre Worst Pruritus NRS oproti výchozímu stavu ve studii MEASURE UP 2.

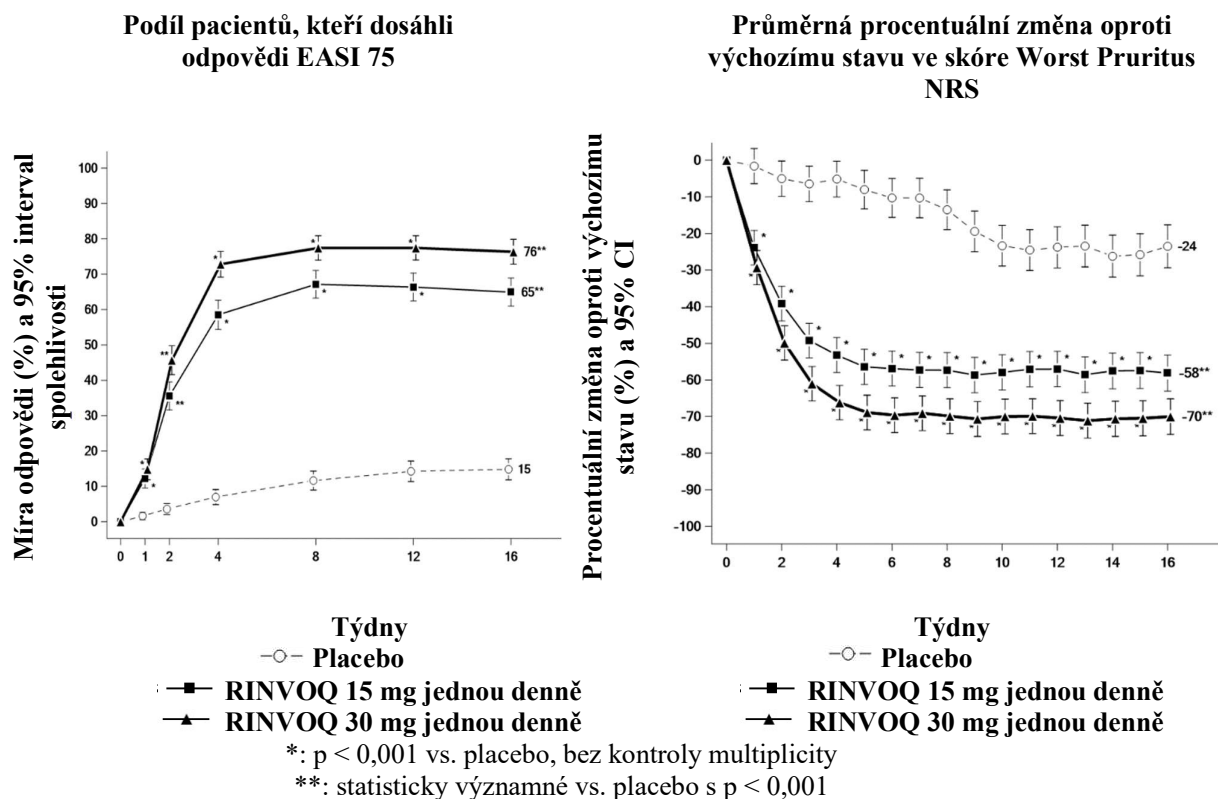
Tabulka 13 Výsledky účinnosti upadacitinibu

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Počet randomizovaných subjektů	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Cílové parametry v 16. týdnu, % pacientů s odpovědí (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (koprimární)	8 (5; 12)	48 ^d (42; 54)	62 ^d (56; 68)	5 (2; 7)	39 ^d (33; 45)	52 ^d (46; 58)	11 (7; 14)	40 ^d (34; 45)	59 ^d (53; 64)
EASI 75 ^a (koprimární)	16 (12; 21)	70 ^d (64; 75)	80 ^d (75; 84)	13 (9; 17)	60 ^d (54; 66)	73 ^d (68; 78)	26 (21; 31)	65 ^d (59; 70)	77 ^d (72; 82)
EASI 90 ^a	8 (5; 11)	53 ^d (47; 59)	66 ^d (60; 71)	5 (3; 8)	42 ^d (37; 48)	58 ^d (53; 64)	13 (9; 17)	43 ^d (37; 48)	63 ^d (58; 69)
EASI 100 ^a	2 (0; 3)	17 % ^d (12; 21)	27 ^d (22; 32)	1 (0; 2)	14 ^d (10; 18)	19 ^d (14; 23)	1 (0; 3)	12 ^e (8; 16)	23 ^d (18; 27)
Worst Pruritus NRS ^c (zlepšení o ≥ 4 body)	12 (8; 16)	52 ^d (46; 58)	60 ^d (54; 66)	9 (6; 13)	42 ^d (36; 48)	60 ^d (54; 65)	15 (11; 19)	52 ^d (46; 58)	64 ^d (58; 69)

Cílové parametry časného nástupu, % pacientů s odpovědí (95% CI)									
EASI 75 ^a (2. týden)	4 (1; 6)	38 ^d (32; 44)	47 ^d (42; 53)	4 (1; 6)	33 ^d (27; 39)	44 ^d (38; 50)	7 (4; 10)	31 ^d (26; 36)	44 ^d (38; 50)
Worst Pruritus NRS (zlepšení o ≥ 4 body v 1. týdnu) ^{c,f}	0 (0; 1)	15 ^d (11; 19)	20 ^d (15; 24)	1 (0; 2)	7 ^d (4; 11)	16 ^d (11; 20)	3 (1; 5)	12 ^d (8; 16)	19 ^d (15; 24)

Zkratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo
 Subjekty, kterým byla podána záchranná medikace, nebo subjekty s chybějícími daty byly statisticky vyhodnoceny jako non-respondéři. Počet a procento subjektů, které byly vyhodnoceny jako non-respondéři pro EASI 75 a vIGA-AD 0/1 v 16. týdnu z důvodu podání záchranné terapie ve skupinách placebo, upadacitinibu 15 mg a upadacitinibu 30 mg, byly 132 (47,0 %), 31 (11,0 %) a 16 (5,6 %) subjektů ve studii MEASURE UP 1, 119 (42,8 %), 24 (8,7 %) a 16 (5,7 %) subjektů ve studii MEASURE UP 2, a 78 (25,7 %), 15 (5,0 %) a 14 (4,7 %) subjektů ve studii AD UP.
^a Na základě počtu randomizovaných subjektů.
^b Pacient s odpovědí byl definován jako pacient s vIGA-AD 0 nebo 1 („čistě“ nebo „téměř čistě“) s poklesem o ≥ 2 body na stupnici 0–4.
^c Výsledky zobrazené v podskupině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre Worst Pruritus NRS ≥ 4 ve výchozím stavu).
^d Statisticky významné vs. placebo s $p < 0,001$.
^e $p < 0,001$ vs. placebo, bez kontroly multiplicity.
^f Statisticky významná zlepšení vs. placebo byla pozorována už za 1 den po zahájení léčby upadacitinibem v dávce 30 mg a za 2 dny po zahájení léčby upadacitinibem v dávce 15 mg ve studiích MEASURE UP 1 a 2.

Obrázek 1 Podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi EASI 75, a průměrná procentuální změna oproti výchozímu stavu ve skóre Worst Pruritus NRS ve studiích MEASURE UP 1 a 2



Účinky léčby v podskupinách (tělesná hmotnost, věk, pohlaví, rasa a předchozí systémová léčba imunosupresivy) byly v souladu s výsledky u celkové studované populace.

Výsledky v 16. týdnu se u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg nebo 30 mg udržely až do 52. týdne.

Tabulka 14 Výsledky hlášené pacienty léčenými upadacitinibem v 16. týdnu

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Počet randomizovaných subjektů	281	281	285	278	276	282
% pacientů s odpovědí (95% CI)						
ADerm-SS bolest kůže (zlepšení o ≥ 4 body) ^a	15 (10; 20)	54 ^e (47; 60)	63 ^e (57; 69)	13 (9; 18)	49 ^e (43; 56)	65 ^e (59; 71)
ADerm-IS spánek (zlepšení o ≥ 12 bodů) ^{a,c}	13 (9; 18)	55 ^e (48; 62)	66 ^e (60; 72)	12 (8; 17)	50 ^e (44; 57)	62 ^e (56; 69)
DLQI 0/1 ^f	4 (2; 7)	30 ^e (25; 36)	41 ^e (35; 47)	5 (2; 7)	24 ^e (19; 29)	38 ^e (32; 44)
Skóre úzkosti HADS < 8 a skóre deprese HADS < 8 ^d	14 (8; 20)	46 ^e (37; 54)	49 ^e (41; 57)	11 (6; 17)	46 ^e (38; 54)	56 ^e (48; 64)
Zkratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo, DLQI = Dermatologický index kvality života (<i>Dermatology Life Quality Index</i>); HADS = škála úzkosti a deprese při hospitalizaci (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) Subjekty, kterým byla podána záchranná medikace, nebo subjekty s chybějícími daty byly statisticky vyhodnoceny jako non-respondéři. Uvedené prahové hodnoty odpovídají minimálnímu klinicky významnému rozdílu (MCID) a použily se ke stanovení odpovědi. ^a Výsledky zobrazené v podskupině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre hodnocení > MCID ve výchozím stavu). ^b ADerm-IS spánek hodnotí obtížnost usínání, vliv na spánek a probouzení v noci způsobené AD. ^c Výsledky zobrazené v podskupině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre DLQI > 1 ve výchozím stavu). ^d Výsledky zobrazené v podskupině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre úzkosti dle HADS ≥ 8 nebo se skóre deprese dle HADS ≥ 8 ve výchozím stavu). ^e Statisticky významné vs. placebo s $p < 0,001$.						

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu byly hodnoceny ve třech multicentrických, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3: dvě replikované studie zahajovací léčby, UC-1 (U-ACHIEVE, Zahájení) a UC-2 (U-ACCOMPLISH), a studie udržovací léčby UC-3 (U-ACHIEVE, Udržování). Bezpečnost a účinnost upadacitinibu byly navíc hodnoceny v dlouhodobé prodloužené studii UC-4 (U-ACTIVATE).

Aktivita onemocnění byla založena na upraveném Mayo skóre (aMS, systém Mayo skóre s výjimkou celkového hodnocení lékařem), které se pohybuje v rozsahu 0 až 9 a má tři podskóre, která mohou být v rozmezí 0 (normální) až 3 (nejzávažnější): podskóre frekvence stolice (SFS), podskóre krvácení z konečníku (RBS) a podskóre centrálně kontrolované endoskopie (ES).

Studie zahajovací léčby (UC-1 a UC-2)

Do studií UC-1 a UC-2 bylo randomizováno celkem 988 pacientů (473 a 515 pacientů), kteří dostávali upadacitinib v dávce 45 mg jednou denně nebo placebo po dobu 8 týdnů s poměrem přiřazení léčby 2 : 1 a byli zahrnuti do analýzy účinnosti. Všichni zařazení pacienti měli středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidu definovanou jako hodnotu aMS 5 až 9 s ES 2 nebo 3 a došlo u nich dříve k selhání léčby zahrnujícímu nedostatečnou odpověď, ztrátu odpovědi nebo intoleranci na předchozí konvenční a/nebo biologickou léčbu. Předchozí selhání léčby (minimálně 1 biologické léčby – předchozí selhání biologické léčby) bylo pozorováno u 52 % pacientů (246/473 ve studii UC-1) a u 51 % pacientů (262/515 ve studii UC-2). Předchozí selhání léčby (konvenční léčby, ale ne

biologické léčby – bez předchozího selhání biologické léčby) bylo pozorováno u 48 % pacientů (227/473 ve studii UC-1) a u 49 % pacientů (253/515 ve studii UC-2).

Na počátku studie UC-1 užívalo 39 % pacientů kortikosteroidy, 1,1 % pacientů methotrexát a 68 % pacientů aminosalicyláty. Na počátku studie UC-2 užívalo 37 % pacientů kortikosteroidy, 0,6 % pacientů methotrexát a 69 % pacientů aminosalicyláty. Během studií nebylo povoleno současné užívání thiopurinu. Aktivita onemocnění byla středně těžká (aMS $\geq 5, \leq 7$) u 61 % (studie UC-1) a 60 % (studie UC-2) pacientů a těžká (aMS > 7) u 39 % (studie UC-1) a 40 % (studie UC-2) pacientů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise podle aMS v 8. týdnu. Tabulka 15 ukazuje primární a klíčové sekundární cílové parametry zahrnující klinickou odpověď, slizniční hojení, histologicko-endoskopické slizniční hojení a hluboké slizniční hojení.

Tabulka 15 Podíl pacientů splňujících primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti v 8. týdnu ve studiích zahajovací léčby UC-1 a UC-2

Cílový parametr	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO n=154	UPA 45 mg n=319	Léčebný rozdíl (95% CI)	PBO n=174	UPA 45 mg n=341	Léčebný rozdíl (95% CI)
Klinická remise^a	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
Klinická odpověď^b	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Slizniční hojení^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
Histologicko-endoskopické slizniční hojení^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %

Hluboké slizniční hojení^c	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Zkratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptované Mayo skóre, založené na systému Mayo skóre (s výjimkou celkového hodnocení lékařem), které se pohybuje v rozsahu 0 až 9 a má tři podskóre, která mohou být v rozmezí 0 (normální) až 3 (nejzávažnější): podskóre frekvence stolice (SFS), podskóre krvácení z konečníku (RBS) a podskóre centrálně kontrolované endoskopie (ES).

⁺ Počet pacientů s „předchozím selháním biologické léčby“ ve skupině s placebem je 78 pacientů ve studii UC-1 a 89 pacientů ve studii UC-2, ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg je to 168 pacientů ve studii UC-1 a 173 pacientů ve studii UC-2; počet pacientů „bez předchozího selhání biologické léčby“ ve skupině s placebem je 76 pacientů ve studii UC-1 a 85 pacientů ve studii UC-2, ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg je to 151 pacientů ve studii UC-1 a 168 pacientů ve studii UC-2.

^{*} $p < 0,001$; upravený léčebný rozdíl (95% CI)

^a Podle aMS: $SFS \leq 1$ a není větší než výchozí hodnota, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ bez známek křehkosti

^b Podle aMS: snížení o ≥ 2 body a o ≥ 30 % od výchozí hodnoty a snížení RBS o ≥ 1 od výchozí hodnoty nebo absolutní hodnota $RBS \leq 1$

^c $ES \leq 1$ bez známek křehkosti

^d $ES \leq 1$ bez známek křehkosti a Geboes skóre $\leq 3,1$ (značí infiltraci neutrofilů v < 5 % krypt, bez destrukce krypt, a bez erozí, ulcerací nebo granulační tkáně)

^e $ES = 0$, Geboes skóre < 2 (značí nepřítomnost neutrofilů v kryptách nebo lamina propria, bez zvýšení počtu eozinofilů, bez destrukce krypt, a bez erozí, ulcerací nebo granulační tkáně)

Aktivita onemocnění a příznaky

Částečné upravené Mayo skóre (paMS) se skládá ze SFS a RBS. Symptomatická odpověď podle paMS je definována jako snížení o ≥ 1 bod a ≥ 30 % od výchozí hodnoty a snížení RBS o ≥ 1 nebo absolutní hodnota $RBS \leq 1$. Statisticky významné zlepšení ve srovnání s placebem podle paMS bylo pozorováno již počátkem 2. týdne (studie UC-1: 60,1 % oproti 27,3 %, a studie UC-2: 63,3 % oproti 25,9 %).

Prodloužená zahajovací léčba

Celkem 125 pacientů ve studii UC-1 a studii UC-2, kteří nedosáhli klinické odpovědi po 8 týdnech léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně, vstoupilo do 8týdenního otevřeného prodlouženého zahajovacího období. Po dalších 8 týdnech (celkem 16 týdnů) léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně dosáhlo 48,3 % pacientů klinické odpovědi podle aMS. Z pacientů, kteří odpovídali na 16týdenní léčbu upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně, udrželo v 52. týdnu 35,7 % pacientů klinickou odpověď podle aMS a 19,0 % pacientů dosáhlo klinické remise podle aMS pomocí udržovací léčby upadacitinibem v dávce 15 mg, a 66,7 % pacientů udrželo v 52. týdnu klinickou odpověď podle aMS a 33,3 % pacientů dosáhlo klinické remise podle aMS pomocí udržovací léčby upadacitinibem v dávce 30 mg.

Studie udržovací léčby (UC-3)

Analýza účinnosti pro studii UC-3 byla hodnocena u 451 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle aMS pomocí 8týdenní zahajovací léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající upadacitinib v dávce 15 mg, 30 mg nebo placebo jednou denně po dobu až 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise podle aMS v 52. týdnu. Tabulka 16 ukazuje klíčové sekundární cílové parametry zahrnující udržení klinické remise, klinickou remisi bez kortikosteroidů, slizniční hojení, histologicko-endoskopické slizniční hojení a hluboké slizniční hojení.

Tabulka 16 Podíl pacientů splňujících primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti v 52. týdnu ve studii udržovací léčby UC-3

	PBO n=149	UPA 15 mg n=148	UPA 30 mg n=154	Léčebný rozdíl 15 mg oproti PBO (95% CI)	Léčebný rozdíl 30 mg oproti PBO (95% CI)
Klinická remise^a	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Udržení klinické remise^b	n=54 22,2 %	n=47 59,2 %	n=58 69,7 %	37,4 %* (20,3; 54,6)	47,0 %* (30,7; 63,3)
Předchozí selhání biologické léčby	n=22 13,6 %	n=17 76,5 %	n=20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=32 28,1 %	n=30 49,4 %	n=38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Klinická remise bez kortikosteroidů^c	n=54 22,2 %	n=47 57,1 %	n=58 68,0 %	35,4 %* (18,2; 52,7)	45,1 %* (28,7; 61,6)
Předchozí selhání biologické léčby	n=22 13,6 %	n=17 70,6 %	n=20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=32 28,1 %	n=30 49,4 %	n=38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Slizniční hojení^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Histologicko-endoskopické slizniční hojení^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %

Hluboké slizniční hojení^f	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Předchozí selhání biologické léčby ⁺	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Bez předchozího selhání biologické léčby ⁺	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Zkratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptované Mayo skóre, založené na systému Mayo skóre (s výjimkou celkového hodnocení lékařem), které se pohybuje v rozsahu 0 až 9 a má tři podskóre, která mohou být v rozmezí 0 (normální) až 3 (nejzávažnější): podskóre frekvence stolice (SFS), podskóre krvácení z konečníku (RBS) a podskóre centrálně kontrolované endoskopie (ES).

⁺ Počet pacientů s „předchozím selháním biologické léčby“ je 81 pacientů ve skupině s placebem, 71 pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg a 73 pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg. Počet pacientů „bez předchozího selhání biologické léčby“ je 68 pacientů ve skupině s placebem, 77 pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg a 81 pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg.

* $p < 0,001$; upravený léčebný rozdíl(95% CI)

^a Podle aMS: $SFS \leq 1$ a není větší než výchozí hodnota, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ bez známek křehkosti

^b Klinická remise podle aMS v 52. týdnu u pacientů, kteří dosáhli klinické remise na konci zahajovací léčby

^c Klinická remise podle aMS v 52. týdnu a stav bez podávání kortikosteroidů trvající ≥ 90 dní bezprostředně předcházejících 52. týdnu u pacientů, kteří dosáhli klinické remise na konci zahajovací léčby

^d $ES \leq 1$ bez známek křehkosti

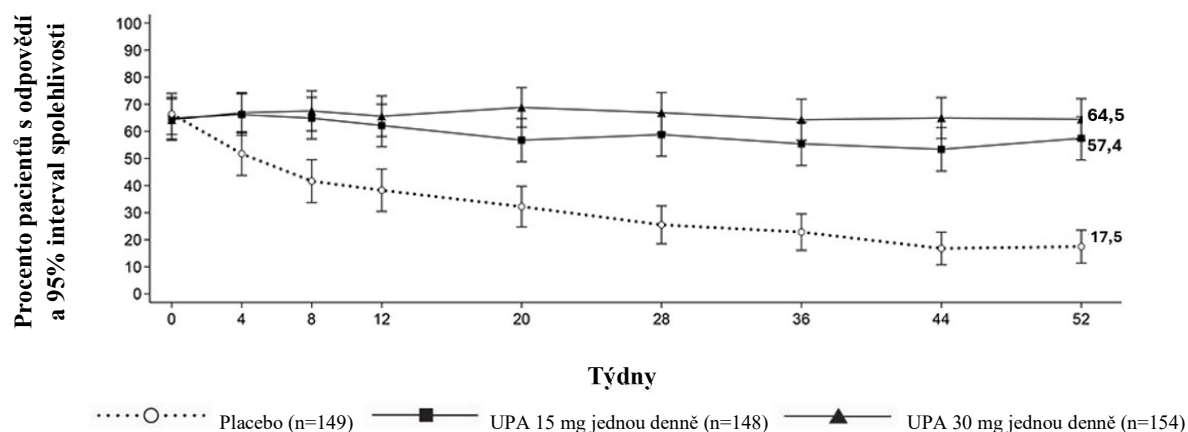
^e $ES \leq 1$ bez známek křehkosti a Geboes skóre $\leq 3,1$ (značí infiltraci neutrofilů v < 5 % krypt, bez destrukce krypt, a bez erozí, ulcerací nebo granulační tkáně)

^f $ES = 0$, Geboes skóre < 2 (značí nepřítomnost neutrofilů v kryptách nebo lamina propria, bez zvýšení počtu eozinofilů, bez destrukce krypt, a bez erozí, ulcerací nebo granulační tkáně)

Příznaky onemocnění

Symptomatické remise podle paMS definované jako $SFS \leq 1$ a $RBS = 0$ bylo dosaženo v průběhu času až do 52. týdne u více pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg i v dávce 30 mg jednou denně v porovnání s placebem (obrázek 2).

Obrázek 2 Podíl pacientů se symptomatickou remisí podle částečného upraveného Mayo skóre v průběhu času ve studii udržovací léčby UC-3



Endoskopické vyšetření

Endoskopická remise (normalizace endoskopického vzhledu sliznice) byla definována jako $ES = 0$. V 8. týdnu dosáhl endoskopické remise výrazně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce

45 mg jednou denně ve srovnání s placebem (studie UC-1: 13,7 % oproti 1,3 %, studie UC-2: 18,2 % oproti 1,7 %).

Ve studii UC-3 dosáhl endoskopické remise v 52. týdnu výrazně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg jednou denně ve srovnání s placebem (24,2 % a 25,9 % oproti 5,6 %). Udržení slizničního hojení v 52. týdnu ($ES \leq 1$ bez známek křehkosti) bylo pozorováno u výrazně většího podílu pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg jednou denně ve srovnání s placebem (61,6 % a 69,5 % oproti 19,2 %), a to u pacientů, kteří dosáhli slizničního hojení na konci zahajovací léčby.

Kvalita života

Pacienti léčení upadacitinibem prokázali ve srovnání s placebem výrazně větší a klinicky významné zlepšení v kvalitě života související se zdravím měřené pomocí celkového skóre dotazníku zánětlivého střevního onemocnění (IBDQ; *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*). Zlepšení byla pozorována ve všech 4 oblastech: systémové příznaky (včetně únavy), sociální funkce, emoční funkce a střevní příznaky (včetně bolesti břicha a nutkání k urgentnímu vyprazdňování). Změny v celkovém skóre IBDQ v 8. týdnu oproti výchozímu stavu byly ve studii UC-1 u upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně 55,3 a u placeba 21,7 a ve studii UC-2 u upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně 52,2 a u placeba 21,1. Změny v celkovém skóre IBDQ v 52. týdnu oproti výchozímu stavu byly 49,2 u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg jednou denně, 58,9 u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 30 mg jednou denně a 17,9 u pacientů léčených placebem.

Dlouhodobá prodloužená studie (UC-4)

Pacienti, kteří dosáhli klinické remise ve studii UC-3 podle aMS v 1. roce, byli způsobilí pokračovat ve stejné dávce v prodloužené studii (UC-4). Při vstupu do studie UC-4 bylo 96 pacientů v klinické remisi a 49 pacientů v endoskopické remisi s upadacitinibem v dávce 15 mg a 146 pacientů v klinické remisi a 82 pacientů v endoskopické remisi s upadacitinibem v dávce 30 mg. Tato populace se částečně, ale ne zcela, překrývá s populací uvedenou v tabulce výše zobrazující podíl pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot v 52. týdnu v udržovací studii UC-3. U pacientů, kteří dosáhli remise ve studii UC-3 podle aMS v 1. roce a měli k dispozici údaje po 96 týdnech, si 55/70 (78,6 %) udrželo klinickou remisi a 22/34 (64,7 %) endoskopickou remisi po 96 týdnech další léčby upadacitinibem v dávce 15 mg a 75/89 (84,3 %) si udrželo klinickou remisi a 40/54 (74,1 %) endoskopickou remisi po 96 týdnech pokračovací léčby upadacitinibem v dávce 30 mg.

U pacientů, kteří vstoupili do prodloužené studie po dokončení UC-3 (1 rok) a měli k dispozici údaje po 96 týdnech, bylo zlepšení celkového skóre IBDQ a skóre domény IBDQ udržováno až do 96. týdne UC-4.

Bezpečnostní profil upadacitinibu při dlouhodobé léčbě byl konzistentní s profilem v placebem kontrolovaném období.

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu byly hodnoceny ve třech multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: ve dvou studiích zahajovací léčby, CD-1 (U-EXCEED) a CD-2 (U-EXCEL) a následně v 52týdenní udržovací léčbě a dlouhodobém prodloužení studie, CD-3 (U-ENDURE). Koprimárními cílovými parametry byly klinická remise a endoskopická odpověď ve 12. týdnu pro studii CD-1 a CD-2 a v 52. týdnu pro studii CD-3.

Zařazení pacienti byli ve věku od 18 do 75 let, se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (CD), definovanou průměrnou četností velmi měkké nebo tekuté stolice (SF) ≥ 4 a/nebo průměrným denním skóre bolesti břicha (APS; *abdominal pain score*) ≥ 2 , centrálně odečítaným Jednoduchým endoskopickým skóre pro Crohnovu chorobu (SES-CD; *Simple Endoscopic Score for CD*) ≥ 6 nebo ≥ 4 při izolovaném postižení ilea, s výjimkou zúženého komponentu. Pacienti se symptomatickými střevními strikturami nebyli do studií CD zařazeni.

Studie zahajovací léčby (CD-1 a CD-2)

Ve studiích CD-1 a CD-2 bylo celkem 1 021 pacientů (495 a 526 pacientů) randomizováno k podávání upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně nebo placebo po dobu 12 týdnů, přičemž poměr přiřazené léčby byl 2 : 1.

Ve studii CD-1 měli všichni pacienti nedostatečnou odpověď nebo netolerovali léčbu jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby). Z těchto pacientů mělo 61 % (301/495) nedostatečnou odpověď nebo netolerovalo dvě nebo více biologických terapií.

Ve studii CD-2 mělo 45 % (239/526) pacientů nedostatečnou odpověď nebo netolerovalo léčbu jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby) a 55 % (287/526) mělo nedostatečnou odpověď nebo netolerovalo léčbu konvenčními terapiemi, ale nikoli biologickou léčbu (bez předchozího selhání biologické léčby).

Na počátku studií CD-1 a CD-2 bylo 34 % a 36 % pacientů léčeno kortikosteroidy, 7 % a 3 % pacientů imunomodulátory a 15 % a 25 % pacientů aminosalicyláty.

V obou studiích bylo u pacientů, kteří na začátku léčby dostávali kortikosteroidy, zahájeno od 4. týdne postupné snižování dávky kortikosteroidů.

Obě studie zahrnovaly 12týdenní prodloužené období léčby upadacitinibem v dávce 30 mg jednou denně pro pacienty, kterým byl podáván upadacitinib v dávce 45 mg jednou denně a kteří nedosáhli klinické odpovědi podle SF/APS ($\geq 30\%$ pokles průměrné denní četnosti velmi měkké nebo tekuté stolice a/nebo $\geq 30\%$ pokles průměrného denního výskytu bolesti břicha a ani jedna z těchto hodnot nebyla větší než výchozí hodnota) ve 12. týdnu.

Klinická aktivita onemocnění a příznaky

Ve studiích CD-1 a CD-2 dosáhl významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 45 mg ve srovnání s placebem koprímárního cílového parametru klinické remise ve 12. týdnu (tabulka 17). Nástup účinku byl rychlý a projevil se již ve 2. týdnu (tabulka 17).

V obou studiích došlo u pacientů užívajících upadacitinib v dávce 45 mg k významně většímu zmírnění únavy oproti výchozímu stavu, měřeno pomocí skóre FACIT-F ve 12. týdnu ve srovnání s placebem.

Endoskopické vyšetření

Ve studiích CD-1 a CD-2 dosáhl významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 45 mg ve srovnání s placebem koprímárního cílového parametru endoskopické odpovědi ve 12. týdnu (tabulka 17). Ve studiích CD-1 a CD-2 dosáhl hodnot SES-CD 0–2 větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 45 mg (14 %, resp. 19 %) ve srovnání s placebem (0 %, resp. 5 %).

Tabulka 17 Podíl pacientů splňujících primární a další cílové parametry účinnosti ve studiích zahajovací léčby CD-1 a CD-2

Studie	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
Léčebná skupina	PBO n=171	UPA 45 mg n=324	Léčebný rozdíl (95% CI)	PBO n=176	UPA 45 mg n=350	Léčebný rozdíl (95% CI)
Koprimární cílové parametry ve 12. týdnu						
Klinická remise^a	14 %	40 %	26 % (19; 33)*	22 %	51 %	29 % (21; 36)*
Předchozí selhání biologické léčby				n=78 14 %	n=161 47 %	33 % (22; 44)
Bez předchozího selhání biologické léčby				n=98 29 %	n=189 54 %	26 % (14; 37)
Endoskopická odpověď^b	4 %	35 %	31 % (25; 37)*	13 %	46 %	33 % (26; 40)*
Předchozí selhání biologické léčby				n=78 9 %	n=161 38 %	29 % (19; 39)
Bez předchozího selhání biologické léčby				n=98 16 %	n=189 52 %	36 % (25; 46)
Další cílové parametry ve 12. týdnu						
Klinická remise podle CDAI^c	21 %	39 %	18 % (10; 26)*	29 %	49 %	21 % (13; 29)*
Klinická odpověď (CR-100)^d	27 %	51 %	23 % (14; 31)*	37 %	57 %	20 % (11; 28)*
Klinická remise bez kortikosteroidů^{a,e}	n=60 7 %	n=108 37 %	30 % (19; 41)*	n=64 13 %	n=126 44 %	33 % (22; 44)*
Endoskopická remise^f	2 %	19 %	17 % (12; 22)*	7 %	29 %	22 % (16; 28)*
Slizniční hojení^g	n=171 0 %	n=322 17 %	17 % (13; 21)***	n=174 5 %	n=349 25 %	20 % (14; 25)***
Cílové parametry časného nástupu						
Klinická remise ve 4. týdnu^a	9 %	32 %	23 % (17; 30)*	15 %	36 %	21 % (14; 28)*
CR-100 ve 2. týdnu^d	12 %	33 %	21 % (14; 28)*	20 %	32 %	12 % (4; 19)**

Zkratky: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

* p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

** p < 0,01, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

*** porovnání UPA oproti PBO s nominální p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

^a Průměrná denní SF ≤ 2,8 a APS ≤ 1,0 a žádná z těchto hodnot není větší než výchozí hodnota

^b Pokles hodnoty SES-CD > 50 % oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby (nebo u pacientů s hodnotou SES-CD 4 na počátku studie zahajovací léčby alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby)

^c CDAI < 150

^d Pokles alespoň o 100 bodů CDAI oproti výchozí hodnotě

^e Ukončení podávání steroidu a dosažení klinické remise u pacientů, kterým byly steroidy podávány na počátku studie

^f SES-CD ≤ 4 a alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě a žádné podskóre > 1 u jakékoli jednotlivé proměnné

^g Podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u pacientů s výchozím podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD ≥ 1

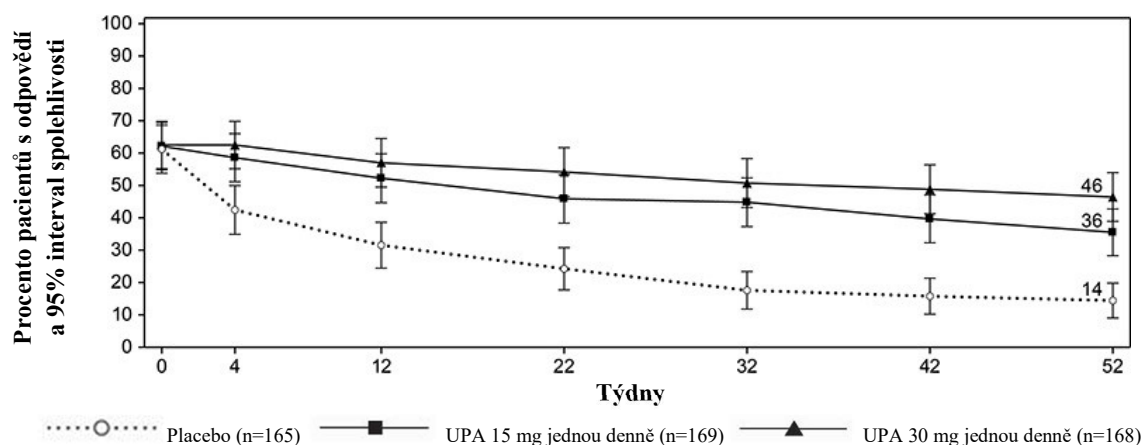
Studie udržovací léčby (CD-3)

Analýza účinnosti studie CD-3 hodnotila 502 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle SF/APS během 12týdenní zahajovací léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně. Pacienti byli opakovaně randomizováni na podávání udržovacího režimu buď upadacitinibu v dávce 15 mg, nebo 30 mg jednou denně nebo placebo po dobu 52 týdnů.

Klinická aktivita onemocnění a příznaky

Významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg ve srovnání s placebem dosáhl koprímárního cílového parametru klinické remise v 52. týdnu (obrázek 3, tabulka 18).

Obrázek 3 Podíl pacientů dosahujících klinické remise ve studii udržovací léčby CD-3



Pacienti, kterým byl podáván upadacitinib v dávce 30 mg, zaznamenali významně větší zmírnění únavy oproti výchozímu stavu, měřeno pomocí skóre FACIT-F v 52. týdnu v porovnání s placebem.

Tabulka 18 Podíl pacientů splňujících primární a další cílové parametry účinnosti v 52. týdnu studie udržovací léčby CD-3

Léčebná skupina	PBO ⁺ n=165	UPA 15 mg n=169	UPA 30 mg n=168	Léčebný rozdíl 15 mg vs. PBO (95% CI)	Léčebný rozdíl 30 mg vs. PBO (95% CI)
Koprímární cílové parametry					
Klinická remise^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14; 30)*	32 % (23; 40)*
Předchozí selhání biologické léčby	n=126 9 %	n=124 32 %	n=127 43 %	24 % (14; 33)	34 % (24; 44)
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=39 33 %	n=45 44 %	n=41 59 %	12 % (-9; 33)	26 % (5; 47)
Endoskopická odpověď^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14; 28)*	34 % (26; 41)*
Předchozí selhání biologické léčby	n=126 4 %	n=124 23 %	n=127 39 %	19 % (11; 27)	35 % (26; 44)
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=39 18 %	n=45 40 %	n=41 44 %	22 % (3; 41)	26 % (7; 45)

Další cílové parametry					
Klinická remise podle CDAI^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15; 32)*	33 % (24; 42)*
Klinická odpověď (CR-100)^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18; 36)*	36 % (28; 45)*
Klinická remise bez kortikosteroidů^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13; 30)*	30 % (21; 39)*
Udržení klinické remise^{a,f}	n=101 20%	n=105 50%	n=105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
Endoskopická remise^g	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Slizniční hojení^h	n=164 4%	n=167 13%	n=168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
Hluboká remise^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Zkratky: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

⁺ Skupina s placebem zahrnovala pacienty, kteří dosáhli klinické odpovědi podle SF/APS s upadacitinibem v dávce 45 mg na konci studie zahajovací léčby a byli randomizováni na podávání placeba na začátku udržovací léčby

* p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

** p < 0,01, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

*** porovnání UPA oproti PBO s nominální p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

^a Průměrná denní SF ≤ 2,8 a APS ≤ 1,0 a žádná z těchto hodnot není větší než výchozí hodnota

^b Pokles hodnoty SES-CD > 50 % oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby (nebo u pacientů s hodnotou SES-CD 4 na počátku studie zahajovací léčby alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby)

^c CDAI < 150

^d Pokles CDAI o ≥ 100 bodů oproti výchozí hodnotě

^e Bez kortikosteroidů po dobu 90 dní před 52. týdnem a dosažení klinické remise. V podskupině pacientů, kteří byli na kortikosteroidech na počátku zahajovací léčby, bylo 38 % (n=63) ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg, 38 % (n=63) ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg a 5 % (n=61) ve skupině s placebem bez kortikosteroidů po dobu 90 dní před 52. týdnem a v klinické remisi

^f Definováno jako dosažení klinické remise v 52. týdnu u pacientů, kteří dosáhli klinické remise na počátku studie udržovací léčby

^g SES-CD ≤ 4 a alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě a žádné podskóre > 1 u jakékoli jednotlivé proměnné

^h Podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u pacientů s výchozím podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD ≥ 1

ⁱ Klinická remise a endoskopická remise

Pacientům bez klinické odpovědi podle SF/APS při zahajovací léčbě upadacitinibem ve 12. týdnu ve studii CD-1 a CD-2 (122 pacientů) byl podáván upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně po dobu dalších 12 týdnů. Z těchto pacientů dosáhlo 53 % klinické odpovědi ve 24. týdnu. Z pacientů, kteří reagovali na prodlouženou dobu léčby a pokračovali v udržovací léčbě upadacitinibem v dávce 30 mg, dosáhlo 25 % klinické remise a 22 % endoskopické odpovědi v 52. týdnu.

Endoskopické vyšetření

Ve studii CD-3 dosáhl významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg v 52. týdnu v porovnání s placebem koprimary cílového parametru endoskopické odpovědi (tabulka 18). Kromě endoskopických cílových parametrů popsanych v tabulce 18 dosáhl v 52. týdnu SES-CD 0–2 větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg (11 %, resp. 21 %) ve srovnání s placebem (3 %). Mezi pacienty užívajícími steroidy na počátku léčby bylo endoskopické remise bez kortikosteroidů dosaženo v 52. týdnu u většího podílu pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg (17 %, resp. 25 %) ve srovnání s placebem (3 %).

Vymizení extra-intestinálních projevů

Vymizení extra-intestinálních projevů v 52. týdnu bylo pozorováno u většího podílu pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg (25 %) a u významně většího podílu pacientů léčených upadacitinibem v dávce 30 mg (36 %) v porovnání s placebem (15 %).

Záchranná léčba

Ve studii CD-3 mohli pacienti, u nichž se během udržovací léčby objevila nedostatečná odpověď nebo došlo ke ztrátě odpovědi, podstoupit záchrannou léčbu upadacitinibem v dávce 30 mg. Z pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s upadacitinibem v dávce 15 mg a podstoupili záchrannou léčbu upadacitinibem v dávce 30 mg po dobu nejméně 12 týdnů, dosáhlo 84 % (76/90) klinické odpovědi podle SF/APS a 48 % (43/90) dosáhlo klinické remise za 12 týdnů po zahájení záchranné léčby.

Výsledky hodnocení kvality života související se zdravím

Pacienti léčení upadacitinibem dosáhli většího zlepšení kvality života souvisejícího se zdravím (HRQOL; *health-related quality of life*) dle celkového skóre dotazníku pro zánětlivá střevní onemocnění (IBDQ) ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre byla zaznamenána ve všech 4 oblastech: systémové příznaky (včetně únavy) a střevní příznaky (včetně bolesti břicha a nutkání k urgentnímu vyprazdňování) a taktéž sociální a emoční funkce. Změny celkového skóre IBDQ ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě při podávání upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně v porovnání s placebem byly 46,0 a 21,6 ve studii CD-1 a 46,3 a 24,4 ve studii CD-2. Změny v celkovém skóre IBDQ v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě byly 59,3 u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg jednou denně, 64,5 u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 30 mg jednou denně, a 46,4 u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Do tří globálních studií fáze 3 bylo randomizováno celkem 542 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, z nichž 344 bylo hodnoceno v primární analýze. Dospívající v primární analýze byli randomizováni do skupiny buď 15 mg (n=114), nebo 30 mg (n=114) upadacitinibu, nebo placebo (n=116) v monoterapii nebo v kombinaci s lokálně podávanými kortikosteroidy. Účinnost u dospívajících a dospělých byla konzistentní. Bezpečnostní profil u dospívajících byl obecně podobný profilu u dospělých, s nárůstem míry výskytu některých nežádoucích účinků v závislosti na dávce, včetně neutropenie a herpes zoster. U obou dávek byl výskyt neutropenie u dospívajících ve srovnání s dospělými mírně zvýšený. U obou dávek byl výskyt herpes zoster vyšší u dospělých ve srovnání s dospívajícími.

Tabulka 19 Výsledky účinnosti upadacitinibu u dospívajících v 16. týdnu

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Počet randomizovaných dospívajících subjektů	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% pacientů s odpovědí (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0; 16)	38 (23; 53)	69 (55; 83)	3 (0; 8)	42 (26; 59)	62 (46; 79)	8 (0; 16)	31 (16; 45)	65 (50; 80)
EASI 75 ^a	8 (0; 17)	71 (58; 85)	83 (72; 95)	14 (3; 25)	67 (51; 83)	74 (59; 90)	30 (16; 44)	56 (41; 72)	76 (62; 90)

Worst Pruritus NRS ^c (zlepšení o ≥ 4 body)	15 (4; 27)	45 (30; 60)	55 (40; 70)	3 (0; 8)	33 (16; 50)	50 (33; 67)	13 (2; 24)	42 (26; 58)	55 (38; 72)
Zkratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Subjekty, kterým byla podána záchranná medikace, nebo subjekty s chybějícími daty byly statisticky vyhodnoceny jako non-respondéři. ^a Na základě počtu randomizovaných subjektů ^b Pacient s odpovědí byl definován jako pacient s vIGA-AD 0 nebo 1 („čistě“ nebo „téměř čistě“) s poklesem o ≥ 2 body na stupnici 0–4. ^c Výsledky zobrazené v podskupině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre Worst Pruritus NRS ≥ 4 ve výchozím stavu).									

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem RINVOQ u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u chronické idiopatické artritidy (včetně revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, spondylartritidy a juvenilní idiopatické artritidy), atopické dermatitidy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice upadacitinibu v plazmě jsou úměrné dávce v terapeutickém rozmezí. Ustáleného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo během 4 dnů s minimální akumulací po opakovaném podávání jednou denně.

Absorpce

Po perorálním podání upadacitinibu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním je upadacitinib absorbován s mediánem T_{max} 2 až 4 hodiny. Souběžné podávání upadacitinibu s jídlem s vysokým obsahem tuku nemělo klinicky významný vliv na expozici upadacitinibu (zvýšení AUC o 29 % a C_{max} o 39 % až 60 %). V klinických studiích byl upadacitinib podáván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2). *In vitro* je upadacitinib substrátem pro efluxní transportéry P-gp a BCRP.

Distribuce

Upadacitinib se z 52 % váže na plazmatické proteiny. Upadacitinib je rovnoměrně distribuován mezi plazmatické a krevní buněčné složky, jak ukazuje poměr krve k plazmě 1,0.

Metabolismus

Metabolismus upadacitinibu je zprostředkován CYP3A4 s potenciálním malým příspěvkem CYP2D6. Farmakologická aktivita upadacitinibu je přisuzována mateřské molekule. Ve studii s radioaktivně značenými látkami představoval nezměněný upadacitinib 79 % celkové radioaktivity v plazmě, zatímco hlavní metabolit (produkt monooxidace následovaný glukuronidací) představoval 13 % celkové plazmatické radioaktivity. Nebyly identifikovány žádné aktivní metabolity upadacitinibu.

Eliminace

Po podání jedné dávky [^{14}C]-upadacitinibu ve formě roztoku s okamžitým uvolňováním byl upadacitinib vyloučen převážně jako nezměněná původní látka v moči (24 %) a stolici (38 %). Přibližně 34 % dávky upadacitinibu bylo vyloučeno jako metabolity. Průměrný poločas eliminace upadacitinibu se pohyboval v rozmezí od 9 do 14 hodin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

AUC upadacitinibu byla o 18 % vyšší u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace 60 až 89 ml/min/1,73 m²), o 33 % vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace 30 až 59 ml/min/1,73 m²) a o 44 % vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace 15 až 29 ml/min/1,73 m²), ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. C_{max} upadacitinibu byla podobná u subjektů s normální a zhoršenou funkcí ledvin. Lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin nemá žádný klinicky významný vliv na expozici upadacitinibu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Lehká (skóre A dle Childa a Pugh) až středně těžká (skóre B dle Childa a Pugh) porucha funkce jater nemá na expozici upadacitinibu klinicky významný vliv. AUC upadacitinibu byla u subjektů s lehkou poruchou funkce jater o 28 % vyšší a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 24 % vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. C_{max} upadacitinibu se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater nezměnila a byla o 43 % vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. Upadacitinib nebyl u subjektů s těžkou (skóre C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater studován.

Pediatrická populace

Farmakokinetika upadacitinibu nebyla u pediatrických pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou dosud hodnocena (viz bod 4.2).

Farmakokinetika upadacitinibu a koncentrace v ustáleném stavu jsou u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou podobné. Dávkování u dospívajících pacientů s tělesnou hmotností 30 kg až < 40 kg bylo stanoveno pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace. K dispozici nejsou žádné údaje o klinické expozici u dospívajících s tělesnou hmotností < 40 kg.

Farmakokinetika upadacitinibu u pediatrických pacientů (ve věku < 12 let) s atopickou dermatitidou nebyla dosud stanovena.

Vnitřní faktory

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa a etnicita neměly klinicky významný vliv na expozici upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitinibu je u pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, obrovskobuněčnou arteriitidou, atopickou dermatitidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou konzistentní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve 2leté studii kancerogenity u potkanů Sprague-Dawley nebyl upadacitinib při expozici (na základě AUC) přibližně 4násobku a 10násobku klinické dávky 15 mg, 2násobku a 5násobku klinické dávky 30 mg, a 1,7násobku a 4násobku klinické dávky 45 mg u samců a samic potkanů Sprague-Dawley kancerogenní. Ve 26týdenní studii kancerogenity u transgenních myší CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic nebyl upadacitinib kancerogenní.

Na základě výsledků *in vitro* a *in vivo* testů na genové mutace a chromozomální aberace nebyl upadacitinib mutagenní ani genotoxický.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje neměl upadacitinib vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů při expozicích až přibližně 17násobně a 34násobně vyšších než maximální doporučená dávka (MRHD) 45 mg u mužů a žen na základě AUC ve studii fertility a časného embryonálního vývoje. Zvýšení resorpce plodu související s dávkou a spojené s postimplantačními ztrátami v této studii fertility u potkanů byly přičítány vývojovým/teratogenním účinkům upadacitinibu. Žádné nežádoucí účinky nebyly pozorovány při expozicích pod klinickou expozicí (na základě AUC). Postimplantační ztráty byly pozorovány při expozicích 9násobně vyšších než klinická expozice při MRHD 45 mg (na základě AUC).

Ve studiích embryo-fetálního vývoje na zvířatech byl upadacitinib teratogenní u potkanů i králíků. Upadacitinib vedl ke zvýšení incidence kosterních malformací u potkanů při 1,6násobku, 0,8násobku a 0,6násobku klinické expozice (na základě AUC) při dávkách 15 mg, 30 mg a 45 mg (MRHD). U králíků bylo pozorováno zvýšení incidence kardiovaskulárních malformací při 15násobku, 7,6násobku a 6násobku klinické expozice při dávkách 15 mg, 30 mg a 45 mg (na základě AUC).

Po podání upadacitinibu laktujícím potkanům se koncentrace upadacitinibu v mléce v průběhu času obecně rovnaly koncentracím v plazmě, s přibližně 30násobně vyšší expozicí v mléce vzhledem k mateřské plazmě. Přibližně 97 % materiálu souvisejícího s upadacitinibem v mléce byla původní molekula upadacitinibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tablety

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Mannitol
Kyselina vinná
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol
Makrogol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Černý oxid železitý (E 172) (pouze u síly 15 mg)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze u síly 45 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním v blistrech: 2 roky
Tablety s prodlouženým uvolňováním v lahvičkách: 3 roky

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním v blistrech: 2 roky
Tablety s prodlouženým uvolňováním v lahvičkách: 3 roky

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním v blistrech: 2 roky
Tablety s prodlouženým uvolňováním v lahvičkách: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním blistru nebo původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluorethylen – Al kalendářní blistry v baleních obsahujících 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním nebo ve vícečetných baleních obsahujících 84 tablet s prodlouženým uvolňováním (3 balení po 28 tabletách).

HDPE lahvičky s vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem v krabičce obsahující 30 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Velikost balení: 1 lahvička (30 tablet s prodlouženým uvolňováním) nebo 3 lahvičky (90 tablet s prodlouženým uvolňováním).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluorethylen – Al kalendářní blistry v baleních obsahujících 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

HDPE lahvičky s vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem v krabičce obsahující 30 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Velikost balení: 1 lahvička (30 tablet s prodlouženým uvolňováním) nebo 3 lahvičky (90 tablet s prodlouženým uvolňováním).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluorethylen – Al kalendářní blistry v baleních obsahujících 28 tablet s prodlouženým uvolňováním.

HDPE lahvičky s vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem v krabičce obsahující 28 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. prosince 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Červen 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.