

Upadacitinib: Inhibitor JAK pro léčbu revmatoidní artritidy

Daniel Zuzčák, Petra Matalová

Farmakologický ústav LF UP a FN Olomouc

Upadacitinib (UPA), inhibitor JAK, je klasifikován jako tsDMARD, tedy cílený syntetický chorobu modifikující antirevmatický lék. Poprvé byl schválen FDA v srpnu 2019 a Evropskou komisí v prosinci téhož roku. Na rozdíl od monoklonálních protilátek je UPA velmi malá molekula s molekulovou hmotností 380 Da (daltonů), což mu umožňuje preferované perorální podávání. Aktuálně patří mezi přední léky v léčbě revmatoidní artritidy.

Klíčová slova: upadacitinib, revmatoidní artritida, inhibitor JAK.

Upadacitinib: JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis

Upadacitinib (UPA), a JAK inhibitor, is classified as a tsDMARD, a targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug. It was first approved by the FDA in August 2019 and by the European Commission in December of the same year. Unlike monoclonal antibodies, UPA is a very small molecule with a molecular weight of 380 Da (daltons), which makes it preferable for oral administration. It is currently one of the leading drugs in the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: upadacitinib, rheumatoid arthritis, JAK inhibitor.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronické systémové zánětlivé onemocnění, které typicky postihuje klouby, v nichž dochází k proliferativní synovitidě, destrukci až ankylóze. Extraartikulárně může zasáhnout také cévy, kůže, srdce, plíce či svaly. Prevalence onemocnění je přibližně 1 % populace, přičemž ženy jsou postiženy 2–3× častěji než muži.

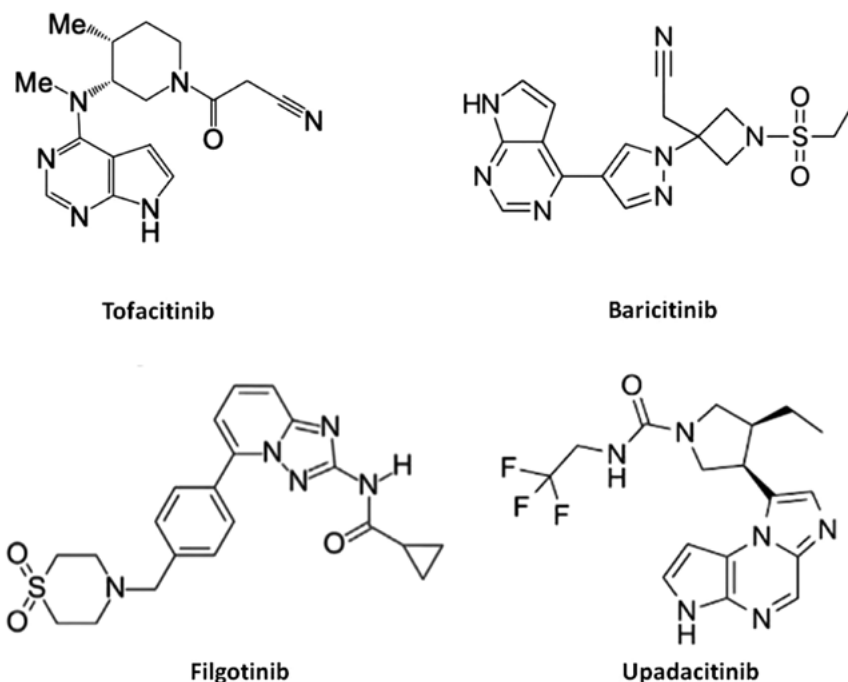
U geneticky predisponovaných jedinců dochází vlivem vnějších či vnitřních faktorů k prolomení imunitní tolerance a rozvoji autoimunity. Onemocnění je asociováno s některými alelami jako například HLA-DR1 či HLA-DR4. Z faktorů vnějšího prostředí je se vznikem RA nejvíce spojováno kouření, dále infekční agens a změny v ústním či střevním mikrobiomu. V posledních letech byl popsán také význam epigenetických modifikací. Poškození tkání je zprostředkováno cytokiny, jako jsou interferon- γ a IL-17, produkovanými CD4+ T-lymfocyty. Proces je pravděpodobně udržován v důsledku setrvačnosti autoimunitních a cyklických pochodů. Ty aktivují makrofágy a synoviocyty, které následně produkují IL-1, IL-6, IL-15, IL-23, PGE2, TGF- β a především TNF alfa, co dále podporuje expresi RANKL, osteoklastogenezi a hyperplazii synoviocytů (1). Janusovy kinázy (JAK) představují skupinu intracelulár-

ních nереceptorových tyrozin kináz, které hrají klíčovou roli v buněčné signalizaci v reakci na cytokiny. Inhibitory JAK (JAKi) se využívají v léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, atopické dermatitidy a dalších autoimunitních onemocnění (2).

Zařazení

Upadacitinib (UPA), inhibitor JAK, je klasifikován jako tsDMARD („targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug“), tedy cílený syntetický chorobu modifikující antirevmatický lék. Poprvé byl schválen FDA v srpnu 2019 a Evropskou komisí v prosinci téhož roku. Na rozdíl od monoklonálních protilátek je UPA velmi malá molekula s molekulovou hmotností 380 Da (daltonů), což mu umožňuje preferované perorální podávání (3) (Obr. 1).

Dne 19. 9. 2024 došlo u Rinvoqu® k odebrání černého trojúhelníku, které souvisí s prodloužením schválení indikace. EMA pečlivě sleduje léky s černým trojúhelníkem a posuzuje celkovou bezpečnost přípravku v rámci prodloužení, a pokud je již dostatek dat a žádné bezpečnostní riziko, černý trojúhelník se odstraní. A to se přesně stalo s Rinvoqem. Na základě dostatečně dlouhých bezpečnost-

Obr. 1. Chemická struktura (41)

ních dat bylo vyhodnoceno, že přínos léčby Rinvoqem převyšuje možná rizika.

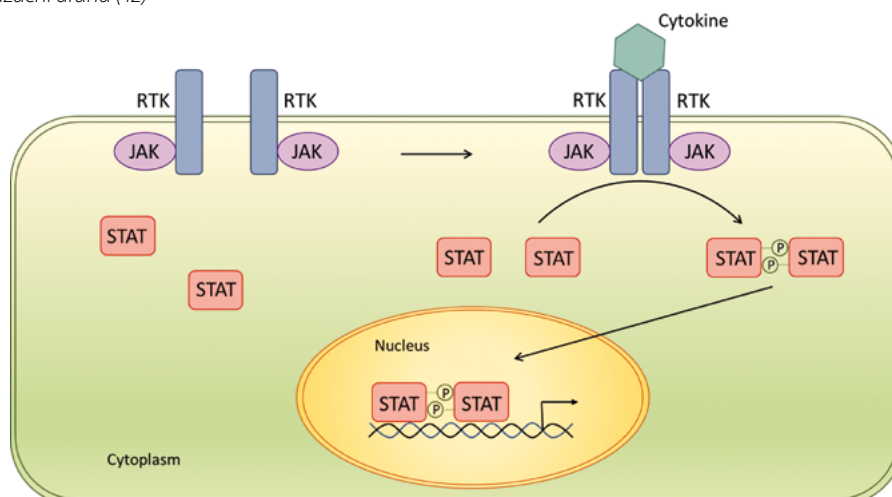
Mechanismus účinku

Rodina JAK se skládá ze čtyř izoform: JAK1, JAK2, JAK3 a tyrozin-kinázy 2 (TYK2). Signální dráha JAK-STAT zahrnuje tři hlavní složky: buněčné povrchové receptory (cytokinové receptory typu I a II), JAK kinázy a STAT proteiny (signal transducers and activators of transcription). Tato signální dráha hraje klíčovou roli například v regulaci hematopoézy, embryogeneze a rovněž spolu s IL-6 je významná pro lipidový metabolismus v hepatocytech (4). Zdá se, že existuje silná korelace mezi progresí onemocnění a abnormální aktivací dráhy JAK-STAT. JAK1 se podílí na přenosu signálu několika klíčových cytokinů, jako jsou IFN- γ , IL-2, IL-6 nebo IL-15 (5). Výsledkem této aktivace je změna genové exprese a spuštění řady prozánětlivých procesů, jako je zvýšená proliferace a přežívání imunitních buněk, aktivace

makrofágů a diferenciace T buněk. Inhibice JAK2 může blokovat erythropoetinový signál a ovlivnit funkci granulocyt-makrofágového kolonie-stimulujícího faktoru. JAK3 je selektivně exprimován v epiteliálních a hematopoetických buňkách, kde jeho genetická mutace způsobí autosomální SCID. UPA je selektivní inhibitor JAK1 s minimálním účinkem na JAK3, což zlepšuje jeho bezpečnostní profil (Obr. 2).

Dávkování

V programu SELECT neprokázala dávka UPA 30 mg jednou denně žádný relevantní přínos v dosažení remise oproti dávce 15 mg denně (QD), právě naopak byla spojena s vyšší mírou nežádoucích účinků (NÚ). Pro léčbu revmatoidní artritidy je registrována pouze dávka 15 mg QD (6). Dle EULAR doporučení se předepisují JAKi ve fázi II po posouzení rizik a benefitů (viz dále v textu) do kombinace s metotrexátem (MTX) anebo jiného konvenčního syntetického DMARD (csDMARD).

Obr. 2. JAK/STAT signalizační dráha (42)

Farmakokinetika

Absorpce

UPA vykazuje farmakokinetický profil závislý na dávce. Po perorálním podání je medián času k dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) v rozmezí 2 až 4 hodin. Ustáleného stavu v plazmě je dosaženo do 4 dnů při dávkování jednou denně, přičemž akumulace je minimální. Neočekává se, že by jídlo nebo antacida měla klinicky významný vliv na plochu pod křivkou (AUC), maximální koncentraci (C_{max}) nebo minimální koncentraci (C_{min}) (7).

Distribuční objem

Distribuční objem (V_d) UPA u pacientů s RA a hmotností 74 kg je odhadován na 224 l po podání tablet s prodlouženým uvolňováním (8). Ve farmakokinetické studii, která zahrnovala zdravé dobrovolníky, byl distribuční objem (V_d) v rovnovážném stavu 294 l (9). Rozděluje se mezi plazmu a buněčné komponenty krve v poměru 1 : 1. Z 52 % je vázán na plazmatické proteiny, což znamená, že se neočekávají významné interakce na úrovni distribuce (7).

Metabolismus

UPA se metabolizuje hlavně cestou CYP3A4 a v malém podílu bez klinického významu přes CYP2D6. Nejsou známy jeho aktivní metabolity. Neinhibuje ani neindukuje aktivitu CYP enzymů, jako jsou CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8. V klinicky relevantních koncentracích neinhibuje transportéry, jako jsou P-glykoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3. Současné používání statinů, jako například rosuvastatinu nebo atorvastatinu, nemá vliv na jeho rovnovážnou koncentraci. Podávání silného inhibitoru CYP3A4 (například makrolidů, azolů, antiretrovirotik, grapefruitu) způsobí méně než dvojnásobné zvýšení AUC, zatímco silný induktor (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, glukokortikoidy, třezalka) sníží AUC o 50 až 60 %. V populační farmakokinetické analýze použití csDMARD, jako je MTX, sulfasalazin, leflunomid nebo hydroxychlorochin, nemělo významný vliv na clearance UPA (7).

Eliminace

Po podání jedné radioznačené dávky bylo 53 % vyloučeno stolicí, z čehož 38 % bylo v nezměněné formě. Močí bylo vyloučeno 43 %, z čehož 34 % jako metabolity.

Játra a ledviny

Lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin nemá žádný klinicky významný vliv na expozici UPA, bez nutnosti upravovat dávku UPA. Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin má pouze limitovaný a klinicky nevýznamný dopad na plazmatickou AUC. Farmakokinetika nebyla studována u pacientů s terminálním selháním ledvin (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Také lehké nebo středně těžké jaterní poškození nemá klinický efekt na AUC nebo C_{max} , a není nutné měnit dávkování. Farmakokinetická studie u pacientů s těžkým jaterním selháním nebyla provedena, a tudíž nejsou dostupné údaje o bezpečnosti nebo vlivu na dávkování (7).

Poločas

Průměrný eliminační poločas retardované formy UPA byl v rozmezí 8 až 14 hodin. V klinických studiích bylo 90 % UP eliminováno z oběhu po 24 hodinách.

Intoxikace

Zatím existují pouze velmi omezené údaje o předávkování. I dávka až 60 mg QD byla velmi dobře tolerována. V případě intoxikace se doporučuje monitorovat pacienta a cíleně symptomaticky léčit.

Vyšetření před zahájením terapie UPA

Před předepsáním jakéhokoli JAKi je nutné vyšetřit krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, jaterní testy a lipidový panel. Pacient podstupuje screening na latentní tuberkulózu, hepatitidu B a C, stejně jako na rizikové faktory pro kardiovaskulární a onkologická onemocnění. Ženy, které jsou sexuálně aktivní, by měly být podrobeny těhotenskému testu. Upadacitinib je v těhotenství kontraindikován. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (Tab. 1) (10).

V jakém pořadí jsou JAKi předepisovány dle European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) a American College of Rheumatology (ACR)?

Podle doporučení EULAR je při potvrzení diagnózy RA preferovaným postupem zahájit fázi I – léčbu MTX v monoterapii, a zvážit kombinaci s krátkodobým podáváním glukokortikoidů (GK). GK by měly být podávány v co nejnižší účinné dávce, postupně snižovány a zcela vysazeny do 3 měsíců. V případě kontraindikace MTX (např. clearance

Tab. 1. Pokyny k monitorování

Laboratorní hodnoty	Postup	Pokyny pro monitorování
Celkový počet neutrofilů (ANC)	Pokud je ANC < 1 × 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 × 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
Infekční agens	Vyšetřit na: hepatitida B, C, latentní TBC	Monitorovat reakci; sledovat známky a příznaky svědčící pro TBC

kreatininu pod 30 ml/min, aktivní krevní dyskrázii, těhotenství a kojení) se doporučuje zahájit terapii sulfasalazinem nebo leflunomidem. Pokud pacient do 3 měsíců dosáhne klinického zlepšení a do 6 měsíců cílového stavu (např. nízká aktivita nemoci nebo remise), pokračuje se ve stávající terapii.

Při absenci odpovědi zahájí fázi II. Bez přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů lze buď přejít na jiný csDMARD, např. leflunomid nebo sulfasalazin (v kombinaci s GK), nebo jej přidat k původní léčbě. EULAR se staví rezervovaně ke strategii tzv. triple terapie (MTX + sulfasalazin + hydroxychlorochin). V případě přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů (např. vysoká aktivita nemoci, selhání ≥ 2 csDMARD) se doporučuje přidat biologický DMARD (bDMARD) nebo JAKi (po individuálním zhodnocení poměru přínosu a rizika) bez podávání GK.

Při nedosažení zlepšení do 3 měsíců nebo terapeutického cíle do 6 měsíců přechází pacient do fáze III, kde by měl být zvolen jiný bDMARD nebo JAKi. Zatím však stále chybí dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti při přechodu z jednoho JAKi na jiný. V případě úspěšné léčby může být zváženo postupné snižování dávky DMARD (11).

ACR pro léčbu revmatoidní artritidy (RA) se liší v závislosti na aktivitě onemocnění. U pacientů, kteří jsou DMARD-naivní a mají střední až vysokou aktivitu onemocnění, je jako lék první volby doporučován MTX v monoterapii, a to před ostatními csDMARD. Glukokortikoidy (GK) mohou být součástí úvodní terapie, nicméně jejich užívání by mělo být časově omezené na co nejkratší možnou dobu a měly by být co nejdříve vysazeny. Komise ACR zároveň připouští, že za určitých podmínek mohou někteří pacienti profitovat po domluvě s lékařem ze zahájení terapie leflunomidem, použití duální nebo trojkombinační csDMARD léčby, kombinace MTX s inhibitory TNF-alfa nebo iniciace léčby s GK.

U pacientů s nízkou aktivitou onemocnění, kteří dosud neužívali DMARD, může být (na rozdíl od doporučení EULAR) zvažováno zahájení terapie hydroxychlorochinem před jinými csDMARD. V některých případech lze také preferovat sulfasalazin před MTX a MTX před leflunomidem.

V případě neúspěchu iniciační terapie ACR podmíněčně doporučuje přidání bDMARD nebo tsDMARD (a sice upřednostnit TNFi před JAKi) spíše než použití tzv. triple terapie.) Pokud selže i tato léčba, lze za určitých okolností uvažovat o změně třídy léků. Při dosažení léčebného cíle ACR připouští možnost snižování a postupného vysazování léčby, přičemž preferuje tyto kroky provádět postupně (12).

Vyjádření FDA a Evropské lékové agentury (EMA) k léčbě JAKi

FDA na základě bezpečnostních obav doporučuje upřednostnit TNFi před JAKi u pacientů s RA, kteří mají neúplnou odpověď na MTX a aktivní onemocnění při zahájení nové léčby u osob ve věku 65 let a starších anebo starších 50 let s přidatným kardiovaskulárním rizikem. Pokud pacient upřednostňuje jinou možnost nebo je ochoten užívat pouze perorální DMARD a je ve věkové skupině 50 až 64 let, měla by proběhnout podrobná diskuze o rizicích a přínosech léčby (13).

EMA na základě údajů o tofacitinibu doporučuje používat celou skupinu JAKi pouze v případech, kdy nejsou dostupné jiné léčebné alternativy. Toto doporučení se týká pacientů starších 65 let, osob

se závažnými kardiovaskulárními onemocněními (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda), pacientů s anamnézou nebo aktivně kouřících a u jedinců se zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění. Zároveň EMA doporučuje zvýšenou opatrnost při podávání JAKi pacientům s rizikem tromboembolického onemocnění (14).

Účinnost

Analýza se 133 relevantními studiemi na základě upraveného nepřímého porovnání randomizovaných klinických studií zjistila, že při porovnání účinnosti čtyř JAKi – UPA, tofacitinibu, baricitinibu a filgotinibu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na bDMARD interval spolehlivosti (CI) neukázal statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými přípravky na základě skóre aktivity onemocnění – 28-CRP < 3,2 (anj. disease activity score-28-CRP < 3,2, DAS28-CRP < 3,2). Podobné výsledky byly i při hodnocení pomocí kritérií 20% zlepšení podle Americké revmatologické společnosti (anj. American College of Rheumatology 20% Improvement Criteria, ACR20) kromě tofacitinibu, který prokázal nižší účinnost v porovnání s UPA (RAR: -18,4 % [95% CI: -33,4 – -3,5], $p = 0,0157$) (15).

V britské studii spokojenosti pacientů se z celkového počtu 141 účastníků 39,3 % cítilo „velmi spokojeno“ s léčbou JAKi, zatímco u TNFi to bylo 25 %. Pacienti vnímali, že celkově přínosy JAKi převažují nad potenciálními riziky (16).

Přehled studií programu SELECT- COMPARE, BEYOND, EARLY, Monotherapy, CHOICE

SELECT program je soubor klinických studií, které hodnotí účinnost a bezpečnost upadacitinibu.

V roce 2019 proběhla fáze III dvojitě zaslepené, randomizované, kontrolované studie, ve které byl UPA účinnější než placebo i ADA (17).

V 2022 byla publikována dlouhodobá extenzní studie (LTE) s výsledky po 3 letech z programu SELECT-COMPARE. Z hlediska účinnosti si UPA i nadále udržoval číselně lepší klinické odpovědi než ADA po dobu tří let napříč všemi hodnocenými parametry – ACR20/50/70, nízké aktivity onemocnění, remise, CDAI, DAS28(CRP) ve 156. týdnu léčby. Lepších výsledků rovněž dosahovali pacienti, kteří přešli z ADA na UPA, než opačně. Výsledky skóre HAQ-DI činily -0,75 oproti -0,60 a bolest (VAS škála) hlášená pacienty byla nižší u UPA ve srovnání s ADA. Podobný podíl pacientů léčených kontinuálně UPA nebo ADA nevykazoval radiografickou progresi po dvou letech léčby.

Míry výskytu několika NÚ byly obecně srovnatelné mezi UPA a ADA, včetně NÚ vedoucích k ukončení léčby, závažných infekcí a NÚ, nádorových onemocnění, závažných kardiovaskulárních příhod (MACE), žilního tromboembolismu (VTE) a úmrtí.

V souladu s dřívějšími výsledky byly hlášeny častěji u UPA než u ADA lymfopenie, jaterní poruchy, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) a infekce HZ. Většina infekcí zasahovala pouze jeden dermatom a nebyla závažná. Při srovnání výskytu malignit (s výjimkou NMSC) vykazovaly obě skupiny incidenci odpovídající populaci s RA. Tyto malignity ne-prokazovaly žádný specifický vzorec (18).

V červenci 2024 byly publikovány výsledky pětiletého sledování dlouhodobé extenzní studie (LTE) SELECT-BEYOND. Tato studie zahr-

novala pacienty, kteří byli refrakterní na ≥ 1 bDMARD. Pacienti dostávali UPA 15 nebo UPA 30, případně placebo, vždy v kombinaci s csDMARD. Ve 12. týdnu byli pacienti původně léčení placebem převedeni na UPA 15/30. V důsledku změny protokolu došlo později k postupnému převodu pacientů z dávky 30 na 15 mg, přičemž nejčasnější změna nastala ve 180. týdnu.

Ve 260. týdnu dosáhlo podobné odpovědi ACR20/50/70 DAS28(CRP) nebo CDAI ve skupině UPA15 a UPA30 (kteří v léčbě setrvali). Po zohlednění pacientů, kteří UPA vysadili, ukázala NRI analýza (non-responder imputation) nižší míru odpovědi, ale výsledky byly srovnatelné mezi dávkami. Z pacientů, kteří ve studii zůstali, vykazovaly funkční a bolestivé výsledky obdobné zlepšení u skóre HAQ-DI a u VAS v 260. týdnu. Výsledky byly podobné jak u podskupiny pacientů s nedostatečnou odpovědí na TNFi, tak v celé populaci bDMARD-IR a mezi oběma dávkami UPA.

Bezpečnostní profil pozorovaný během 5 let byl konzistentní s předchozími výsledky ze studií s UPA. Celkový výskyt NÚ byl číselně vyšší u pacientů léčených UPA30. Výskyt infekcí byl vyšší u pacientů užívajících současně prednison než u pacientů bez (19).

V červenci 2024 byly publikovány výsledky pětileté dlouhodobé extenze (LTE) studie z programu SELECT-EARLY jež sledovala MTX-naivní pacienty se středně až závažně aktivní RA, kteří byli přerozděleni k léčbě UPA 15, UPA 30 nebo MTX. Analýzy metodou NRI prokázaly lepší léčebné odpovědi podle ukazatelů CDAI, DAS28(CRP) a ACR u pacientů s RA léčených UPA ve srovnání s MTX v 260. týdnu. UPA v této indikaci prokázal lepší dlouhodobou účinnost a celkově příznivý poměr přínosu a rizika.

Podíl pacientů bez radiografické progresie definované jako změna oproti výchozím hodnotám v mTSS (modifikované celkové Sharpovo skóre), skóre eroze a zúžení kloubní šterbiny byly v průběhu celé studie numericky nižší u obou dávek UPA ve srovnání s MTX. Celkově však jak UPA, tak MTX účinně zpomalily progresi kloubního poškození, a z hlediska strukturálních změn se mezi jednotlivými léčebnými skupinami neprokázal klinicky významný rozdíl.

Vyšší výskyt některých NÚ byl porovnatelný s předchozími studiemi. Míra NMSC byla číselně vyšší než MTX (20).

V roce 2019 byla publikována studie v rámci programu SELECT Monotherapy, jejímž cílem bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost monoterapie UPA po přechodu z MTX ve srovnání s pokračováním v léčbě metotrexátem (cMTX) u pacientů s nedostatečnou odpovědí na MTX.

Pacienti s aktivní RA na stabilní léčbě MTX byli náhodně rozděleni do tří skupin: cMTX, přejít na monoterapii UPA 15 nebo UPA 30 během 14týdenního randomizovaného, dvojité zaslepeného období léčby. Od 14. týdne, kdy začal dlouhodobý prodloužený (LTE) sledovací program, byli pacienti v cMTX skupině přepnuti na UPA15 nebo 30.

Odpovědi ve 14. týdnu podle ACR20/50/70 bylo dosaženo procentuálně nejvíce u UPA30>UPA15>>cMTX. Remise definované jako DAS28(CRP) $\leq 3,2$ dosáhlo 19 % při pokračující léčbě MTX, 45 % při léčbě UPA 15 a 53 % při léčbě UPA 30. NÚ byly hlášeny obdobně jako v předešlých studiích. Monoterapie UPA vykazovala statisticky významná zlepšení klinických a funkčních výsledků ve srovnání s cMTX u pacientů s nedostatečnou odpovědí na MTX (21).

V rámci dlouhodobé extenzní studie (LTE) programu SELECT Monotherapy po 5 letech bylo zjištěno, že monoterapie UPA pokračovala v účinném zmírňování příznaků a symptomů RA a potvrzuje dlouhodobou účinnost a stabilitu klinických zlepšení. V 260. týdnu více než tři čtvrtiny pacientů dosáhly nízké aktivity onemocnění podle skóre CDAI a DAS28(CRP); podobné výsledky účinnosti byly pozorovány také u pacientů, kteří přešli z cMTX na UPA15 nebo 30. Žádné nové bezpečnostní signály nebyly identifikovány při dlouhodobé expozici UPA. (Tento výsledek potvrzuje, že bezpečnostní profil UPA zůstává stabilní i při delším užívání.) (22)

V roce 2020 byla publikována studie, jejímž cílem bylo zhodnotit účinek monoterapie UPA ve srovnání s MTX na pacienty hlášené výsledky (PROs) u pacientů s RA, kteří byli MTX-naivní nebo kteří měli nedostatečnou odpověď na MTX (MTX-IR) ze RCT studii SELECT-EARLY a SELECT-MONOTHERAPY.

U 945 MTX-naivních pacientů a 648 pacientů s MTX-IR, monoterapie UPA (15 mg, 30 mg) ve srovnání s MTX vedla k větším změnám v průměrných hodnotách (LSM) oproti výchozím hodnotám ve 12. (SELECT-EARLY) a 14. týdnu (SELECT-MONOTHERAPY) v následujících ukazatelích: PtGA (hodnocení pacientem celkového stavu), bolest, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index, pro SELECT-EARLY), trvání/závažnost ranní ztuhlosti, FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), HRQOL (Health-Related Quality of Life) a WPAI (Work Productivity and Activity Impairment, pro SELECT-EARLY). Tyto změny byly statisticky významné u obou dávkování UPA ve srovnání s MTX ve 12. a 14. týdnu v obou RCT studiích. Zlepšení byla hlášena již od 2. týdne (23).

V rámci studie SELECT-CHOICE byli studováni pacienti s RA, kteří byli refrakterní na bDMARDs. Byli náhodně přerozděleni do skupin s UPA15 nebo abataceptem (ABA) na 24 týdnů. Během prvních 24 týdnů studie pacienti, kteří byli původně vybráni k léčbě UPA15, vykazovali vyšší účinnost napříč hodnocenými parametry (DAS28-ESR, CDAI, DAS28-CRP, ACR) ve srovnání s pacienty léčenými ABA (24). Po převedení pacientů z ABA na UPA 15 ve 24. týdnu došlo k rychlému zlepšení klinických odpovědí a dosažené výsledky byly srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u pacientů původně léčených UPA15.

V průběhu otevřené dlouhodobé extenzní studie (LTE) pacienti na ABA přešli na UPA15 ve 24. týdnu, zatímco pacienti na UPA15 pokračovali v léčbě. Účinnost a bezpečnost kontinuální léčby UPA15 a přechodu z ABA na UPA15 byly shrnuty až do 216. týdne.

Co se týče účinnosti, podobné výsledky byly pozorovány ve všech hodnotících ukazatelích, včetně ACR20, 50, 70, CDAI, SDAI, Booleanaskovy remise, DAS28 CRP pod 3,2 a 2,6, HAQ-DI, hodnocení bolesti a dalších, u pacientů, kteří přešli z ABA na UPA15, ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v léčbě UPA15 bez změny. NÚ účinky byly popsány v podobné míře jako u předešlých studiích (25).

Co se týče účinnosti, podobné výsledky byly pozorovány ve všech hodnotících ukazatelích, včetně ACR20, 50, 70, CDAI, SDAI, Booleanaskovy remise, DAS28 CRP pod 3,2 a 2,6, HAQ-DI, hodnocení bolesti a dalších, u pacientů, kteří přešli z ABA na UPA15, ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v léčbě UPA15 bez změny. NÚ účinky byly popsány v podobné míře jako u předešlých studiích (25).

Analýza, která zahrnovala bezpečnostní data z programu SELECT (NEXT, MONOTHERAPY, BEYOND, COMPARE, EARLY, CHOICE, všechny byly ne-LTE studie, k roku 2021), se snažila vyhodnotit bezpečnostní profil UPA. Míra výskytu HZ u pacientů léčených UPA byla vyšší než u ADA a MTX. Nebyla však zjištěna zjevná souvislost mezi délkou expozice UPA15 a výskytem herpes zoster (HZ) u pacientů s RA. Malignity (s výjimkou NMSC) byly hlášeny s celkovou incidencí $\leq 1,0$ událostí na 100 PY (E/100 PY), přičemž výskyt byl srovnatelný mezi UPA, ADA a MTX.

Výskyt NMSC byl číselně vyšší u pacientů léčených UPA ve srovnání s těmi, kteří dostávali ADA nebo MTX. Míra výskytu VTE při léčbě UPA byla srovnatelná s mírou pozorovanou u ADA a MTX. Nebyla zaznamenána žádná souvislost mezi délkou expozice UPA a výskytem VTE. Většina pacientů, u nichž se VTE vyskytl, měla alespoň jeden kardiovaskulární a/nebo tromboembolický rizikový faktor (26).

Nežádoucí účinky

Alterace jaterních testů

V klinických studiích UPA a filgotinibu bylo hlášeno přechodné zvýšení hladin AST a ALT, převážně stupně 1 a 2, přičemž zvýšení stupně 3 a 4 bylo vzácné. Pravděpodobně nedošlo k léčivem indukovanému hepatocelulárnímu poškození. Výskyt zvýšení AST/ALT stupně 3 nebo 4 byl u inhibitorů JAK1 nižší než u MTX (27).

Kreatinfosfokináza (CPK)

Léčba UPA byla spojena se zvýšeným výskytem elevací CPK ve srovnání s placebem, MTX a adalimumabem (ADA), což bylo pozorováno i u dalších JAKi. Zvýšení hladiny CPK o 2,8 % bylo pozorováno u dávky 15 mg (27). Svalové příznaky patří mezi běžně hlášené NÚ a jejich výskyt se mezi studiemi JAK1 inhibitorů neliší od ostatních JAKi. Tyto symptomy byly hodnoceny jako mírné a dosud nebyly spojovány s rhabdomyolýzou nebo poškozením ledvin (28,29).

Lipidogram

Inhibice dráhy JAK/STAT pomocí JAKi může usnadnit uvolňování lipidů zvýšenou expresí jaterního X receptoru α a ATP-vázacího kasetového transportéru (ABCA1). IL-6 může působit jako mediátor změn metabolismu lipidů. Konečný efekt tak může být dosažen buď blokádou IL-6, nebo inhibicí JAK, protože obě cesty narušují signalizaci závislou na receptoru IL-6. Zvýšení hladin lipidů v séru se obvykle objevuje během prvních týdnů léčby JAKi (pravděpodobně v důsledku ovlivnění jaterního metabolismu) a má tendenci se v průběhu času stabilizovat (30). Léčba UPA zvyšuje hladiny LDL-C i HDL-C, zatímco poměr LDL-C: HDL-C zůstává nezměněn. Zdá se, že toto zvýšení neovlivňuje kardiovaskulární riziko (31).

Infekce

Infekce patří mezi velmi časté NÚ imunosupresivní terapie. Při aktivní infekci by měl být UPA vysazen až do jejího zvládnutí. Podobně jako

jiné JAKi je UPA spojen s vyšším výskytem infekcí (32). Mezi nejčastější infekce patří infekce horních dýchacích a močových cest.

Obecně JAKi jsou spojeny se zvýšeným rizikem HZ u pacientů s RA. Většina případů HZ u pacientů léčených UPA nebyla závažná a postihovala pouze jeden dermatom. Kumulativní pravděpodobnost výskytu HZ se zvyšovala s časem (Tab. 2) (33).

Systematická přehledová studie a síťová metaanalýza zahrnující 37 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) nezjistila statisticky významný rozdíl v riziku HZ u pacientů s RA při porovnání filgotinibu, adalimumabu, etanerceptu, tofacitinibu a UPA (34).

Před zahájením léčby UPA je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik u pacientů s chronickými nebo opakujícími se infekcemi, s anamnézou tuberkulózy, závažných či oportunních infekcí, u osob, které pobývaly nebo cestovaly do oblastí s endemickými mykózami, nebo se základním onemocněním predisponujícím k infekcím. Při známkách infekce by měla být léčba přerušena a pacienti by měli být sledováni stejně pečlivě jako osoby s oslabeným imunitním systémem. V léčbě lze pokračovat až po zvládnutí aktivní infekce (10).

Malignity a kardiovaskulární riziko

Jedním z obecných NÚ imunosupresivní terapie je zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, což může u pacientů vyvolávat obavy z užívání těchto účinných léků. Pacienti s RA mají celkově mírně vyšší riziko vzniku malignit, zejména rakoviny plic a lymfomů. Výskyt plicních nádorů může být až dvojnásobně častější (35). Také je až 1,5x zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod.

Podobné riziko vzniku novotvarů (vyjma NMSC) bylo zjištěno v observačních studiích provedených na korejských pacientech s RA, které srovnávaly JAKi tofacitinib a baricitinib s TNFi (ADA, etanerceptem, infliximabem a golimumabem). Do analýzy bylo zahrnuto 1 064 pacientů léčených JAKi a 3 865 léčených TNFi, přičemž doba sledování činila 1 288,6 pacientoroků (PY) u JAKi a 6 823,8 PY u TNFi (36).

V roce 2023 byla vypracována metanalýza, která zahrnovala 62 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) a 16 dlouhodobých

Tab. 2. Pravděpodobnost výskytu herpes zoster

léčba UPA 15 mg	pravděpodobnost infekce HZ
po 1 roce	3,3 % (95% CI: 2,7–4,0 %)
po 2 letech	6,7 % (95% CI: 5,7–7,8 %)
po 3 letech	8,5 % (95% CI: 7,4–9,7 %)
po 4 letech	10,0 % (95% CI: 8,4–11,7 %)

SELECT-COMPARE LTE	UPA 15 vs. ADA
Účinnost ACR20/50/70 ve 156. týdnu léčby	42/38/32 % pacientů vs. 30/27/21 %
Změna oproti výchozím hodnotám: skóre HAQ-DI ve 156. týdnu bolest (VAS škála, v mm) ve 156. týdnu	-0,75 vs. -0,60 -39,8 vs. -31,2
Bez radiografické progresse	Podobný podíl; – 82,0 % vs. 75,2 %
NÚ vedoucí k ukončení léčby, závažných infekcí a závažných NÚ, nádorových onemocnění, MACE, VTE a úmrtí	Srovnatelné
lymfopenie, jaterní poruchy, zvýšení hladiny CPK (kreatinfosfokinázy)	UPA15 > ADA
infekce HZ	3,1 E/100 PY (95% CI, 2,5–3,8) vs. 1,3 E/100 PY (95% CI, 0,7–2,2)

SELECT-BEYOND	refrakterní na ≥ 1 bDMARD UPA15+ csDMARD vs. placebo + csDMARD V 12. týdnu – placebo → UPA15 Kvůli změně protokolu UPA30 → UPA15
Účinnost ACR20 ve 12. týdnu	UPA15 65 % (95% CI 57–72) UPA30 56 % (95% CI 49–64) Placebo 28 % (95% CI 22–35)
Ve 260. týdnu dosáhlo odpovědi ACR20/50/70	UPA15 – 88 % / 68 % / 51 % → PO NRI analýze – 40 % / 32 % / 24 % UPA30 (na dávce 30 mg v léčbě setrvali) – 88 % / 67 % / 46 % → PO NRI analýze – 42 % / 32 % / 22 % Srovnatelné mezi dávkami Bez ztráty klinického přínosu u pacientů UPA30 → UPA15
Změna oproti výchozím hodnotám: skóre HAQ-DI ve 260. týdnu bolest (VAS škála, v mm) ve 260. týdnu	UPA15 vs. UPA30 -0,6 vs. -0,6 -39 vs. -37
Celkový výskyt NÚ	UPA15 vs. UPA30 274,1 vs. 354,1 E/100 PY
HZ	3,8 (95% CI: 2,6–5,5) vs. 7,4 E/100 PY (95% CI: 5,4–9,9)
Efekt prednisonu na infekce: s prednisonem bez prednisonu	90 vs. 117 E/100 PY 13 vs. 15 E/100 PY
závažné infekce	Porovnatelné
míra malignit (vyjma NMSC), NSMC, MACE, VTE, hepatopatie	Porovnatelné
anémie, zvýšení CPK	UPA30 > UPA15
SELECT-EARLY	UPA15 vs. 30 vs. MTX MTX-naivní pacienti, středně až závažně aktivní RA Pacienti nedosahující CDAI < 20 % v 26. týdnu → „rescue therapy“ – přidání MTX ku UPA, UPA ke MTX
Ve 260. týdnu dosáhlo odpovědi ACR20/50/70	UPA15 – 93 % / 83,9 % / 73,3 % → PO NRI analýze – 56 % / 51 % / 44 % UPA 30 – 92,4 % / 82,2 % / 66,5 % → PO NRI analýze – 50 % / 46 % / 36 % MTX 89,6 % / 78,5 % / 60,7 % → PO NRI analýze 33 % / 30 % / 23 %
Změna oproti výchozím hodnotám: skóre HAQ-DI ve 260. týdnu bolest (VAS škála, v mm) ve 260. týdnu	UPA15 vs. UPA30 vs. MTX -1,13 vs. -1,03 vs. -0,89 -51,2 vs. -49,1 vs. -41,9
počet citlivých kloubů (68-TJC), počet oteklých kloubů (66-SJC) a celkové hodnocení onemocnění lékařem (PhGA)	Srovnatelné mezi skupinami
Bez radiografické progresse (změna od výchozích hodnot v mTSS ≤ 0) ve 260. týdnu	UPA15 vs. UPA30 vs. MTX 87 % vs. 86 % vs. 70 %
Skóre eroze, zúžení kloubní štěrbiny	Numericky nižší oproti MTX Z hlediska strukturálních změn se mezi jednotlivými léčebnými skupinami neprokázal klinicky významný rozdíl
NMSC HZ závažné infekce	UPA15 vs. UPA30 vs. MTX 0,4 E/100 PY vs. 1,1 E/100 PY vs. 0 E/100 PY 3,9 E/100 PY vs. 4,5 E/100 PY vs. 0,8 E/100 PY 3,2 E/100 PY vs. 4,5 E/100 PY vs. 1,9 E/100 PY
NÚ míra malignit (vyjma NMSC), MACE, VTE, anémie, hepatopatie	Porovnatelné mezi skupinami
neutropenie, zvýšení CPK	UPA > MTX

observačních studií (Long-Term Extension, LTE) o JAKi u pacientů s RA, PsA, psoriázou, axiální spondyloartritidou a idiopatickými střevními záněty (IBD). Bylo popsáno významně zvýšené riziko NMSC při srovnání JAKi s TNFi (IRR 1,93; 1,19–3,12). Podobné riziko vzniku novotvarů (vyjma NMSC) bylo popsáno, když porovnávala JAKi jako skupinu i jednotlivé přípravky (UPA, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, zahrnující i NMSC) vůči placebo nebo MTX pomocí sítové metaanalýzy založené na datech z RCT nebo i RCT/LTE. V datech z RCT byla incidence sice vyšší u JAKi než

u TNFi, ale interval spolehlivosti (CI) překročil hodnotu 1 (IRR 1,34; 95% CI 0,99–1,82). Zvýšená incidence malignit u JAKi ve srovnání s TNFi byla zjištěna pouze při kombinaci dat z RCT a LTE (IRR 1,43; 95% CI 1,06–1,92). I když po vykonání citlivostní analýzy, kdy po vyloučení studie ORAL Surveillance rozdíl již nebyl statisticky významný [data z RCT: IRR 1,11; 95% CI 0,65–1,92; data z RCT/LTE: IRR 1,60; 95% CI 0,99–2,58]. Autoři zároveň konstatovali, že výskyt malignit byl obecně vzácný ve všech léčebných skupinách (37).

SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR pacienti → UPA vs. cMTX Od 14. týdne cMTX → UPA
Ve 14. týdnu dosáhlo odpovědi ACR20/50/70	UPA15 – 68 % / 42 % / 23 % UPA 30 – 71 % / 52 % / 33 % MTX 41 % / 15 % / 3 %
Ve 260. týdnu dosáhlo odpovědi ACR20/50/70	cMTX → UPA15 mg 89 % / 82 % / 61 % → PO NRI analýze – 48 % / 43 % / 32 % cMTX → UPA30 86 % / 75 % / 57 % → PO NRI analýze – 43 % / 39 % / 30 % UPA15 – 90 % / 76 % / 59 % → PO NRI analýze 50 % / 42 % / 32 % UPA30 – 93 % / 80 % / 63 % PO NRI analýze – 50 % / 44 % / 34 % (po úpravě protokolu byli tito pacienti nastaveni na UPA15)
Změna oproti výchozím hodnotám: skóre HAQ-DI ve 14. týdnu bolest (VAS škála, v mm) ve 14. týdnu	UPA15 vs. UPA30 vs. cMTX -0,65 vs. -0,73 vs. -0,32 -26,2 vs. -33,2 vs. -13,9
Radiografické progrese	Nebylo posuzováno
NÚ	Porovnatelné s předešlými studiemi
Míra výskytu HZ, jaterních poruch, neutropenie, lymfopenie a zvýšení CPK	UPA30 > UPA15
Míra závažných infekcí a malignit (vyjma NMSC)	UPA30 = UPA15
NMSC	UPA15 0,2 E/100 PY; UPA30 0,6 E/100 PY; UPA30 → 15 1,7 E/100 PY
SELECT-CHOICE	Refrakterní pacienti ke bDMARD → randomizování mezi UPA15 nebo abatacept na 24 týdnů V 24. týdnu – abatacept → UPA15
Ve 260. týdnu dosáhlo odpovědi ACR20/50/70	UPA15 90,7 % / 76,1 % / 58,8 % → PO NRI analýze –56,1 % / 47,2 % / 38,5 % ABA → UPA15 90,3 % / 72,5 % / 59,5 % → PO NRI analýze – 57,3 % / 47,2 % / 38,5 % Podobné výsledky u pacientů s předešlým nereagováním na bDMARD
Změna oproti výchozím hodnotám: skóre HAQ-DI ve 216. týdnu bolest (VAS škála, v mm) ve 216. týdnu	UPA 15 vs. abatacept → UPA15 -0,87 vs. -0,9 PO NRI analýze – -0,79 vs. -0,75 -45,6 vs -50 PO NRI analýze – -43,3 vs. -44,7
radiografické progrese	Nebylo posuzováno
NÚ	Porovnatelné s předešlými studiemi
Míry výskytu malignit (vyjma NMSC), NMSC, MACE a VTE	Porovnatelné s předešlými studiemi
HZ, zvýšené CPK, závažné infekce HZ	Zvýšená míra UPA15 – 3,1 E/100 PY; ABA → UPA 15 4,3 E/100 PY
Závažné infekce	UPA15 – 2,9 E/100 PY; ABA → UPA15 – 3,1,3 E/100 PY
ORAL Surveillance	Tofacitinib vs. TNFi
Míra incidence na 100 pacientoroků (IR/100PY)	Věk 50 let+, 1 ≤ kardiovaskulární rizikový faktor
MACE	Kombinované data z 5 a 10 mg tofacitinibu vs. TNFi 98 pacientů (3,4 %) vs. 37 pacientů (2,5 %) IR/100PY: 0,98 vs. 0,73 HR: 1,33 (95%CI: 0,91–1,94) nesplnilo non-inferiorty kritéria – CI překročil 1,8
Malignity	Kombinovaná data z 5 a 10 mg tofacitinibu vs. TNFi 122 pacientů (4,2 %) vs. 42 pacientů (2,9 %) IR/100PY: 1,13 vs. 0,77 HR: 1,48 (95% CI: 1,04–2,09) – nesplnilo non-inferiorty kritéria – CI překročil 1,8

ORAL Surveillance je randomizovaná, otevřená, neinferitní studie zaměřená na bezpečnost a účinnost po uvedení léčiva na trh. Studie se zúčastnili pacienti s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž léčba MTX nebyla dostatečně účinná, byli ve věku 50 let a více a měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor. Během mediánu sledování 4,0 let byly výskyty MACE a rakoviny vyšší po zkombinování dat z obou dávek tofacitinibu než při léčbě inhibitory TNF. Také došlo ke zvýšenému výskytu hluboké žilní trombózy a plicní embolie, a to především ve skupině s dávkou tofacitinibu 10 mg dvakrát denně.

Pro MACE a pro výskyt nádorů neinferita tofacitinibu nebyla prokázána. Výskyt potvrzených nemelanomových kožních nádorů, číselné zvýšení výskytu rakoviny plic, zvýšení výskytu lymfomů při léčbě tofacitinibem než při léčbě inhibitory TNF. Účinnost byla ve všech třech skupinách podobná (38).

Je také důležité zdůraznit, že „nebyla prokázána non-inferita“ neznamená totéž jako „inferita“ (horší účinnost či bezpečnost). Riziko MACE sice překročilo hranici non-inferiorty (1,8) v horním pásmu intervalů spolehlivosti, ale současně překročilo i 1,0 ve spodním pásmu (39).

Nepoužití csDMARDs v této studii znemožňuje posoudit hypotézu, zda zvýšené riziko MACE spojené s volbou tofacitinibu oproti inhibitoru TNF je důsledkem toho, že inhibitor TNF snižuje riziko MACE ve srovnání s tofacitinibem, nebo zda tofacitinib sám riziko zvyšuje (např. ve srovnání s placebem). Výsledek ale nemění poměr přínosů a rizik při rozhodování mezi těmito dvěma léky z hlediska rizika MACE.

Používání TNFi k léčbě RA může být spojeno s mírně zvýšeným rizikem NMSC nebo melanomu, ale není spojeno s celkově vyšším rizikem vzniku nádorů. Tato studie však ukazuje, že riziko nádorového onemocnění je vyšší při použití tofacitinibu než při použití TNFi. Tento náález činí tofacitinib méně vhodným lékem pro pacienty, kteří mají aktuální nebo dřívější výskyt rakoviny nebo zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění (40).

Přetrvávají však metodologické výzvy při rozlišování rizika malignity spojeného s medikací, samotným onemocněním a jeho aktivitou či společnými rizikovými faktory, jako je například kouření, a jsou zapotřebí dlouhodobé populační a rozsáhlé bezpečnostní klinické studie.

Závěr

Upadacitinib patří mezi přední léky v léčbě revmatoidní artritidy. Jeho výhodou je perorální podání. Farmakokinetika UPA ukazuje rychlé

dosažení maximální koncentrace v plazmě, nezávislost na příjmu potravy, a kromě metabolizace přes CYP3A4 vykazuje minimální lékové interakce. Při jeho užívání je však nutné pečlivě sledovat možné nežádoucí účinky, jako jsou infekce, přičemž je třeba myslet na HZ, nebo na výskyt nádorových onemocnění, přičemž v několika studiích byla zaznamenána zvýšená incidence NMSC. Screening na melanom by měl být prováděn alespoň jednou ročně. Přetrvávají metodologické výzvy při rozlišování rizika malignity spojeného s medikací, samotným onemocněním a jeho aktivitou, nebo společnými rizikovými faktory, jako je například kouření (26). Rizika jsou obecně srovnatelná s ostatními imunomodulačními terapiemi, jako jsou TNFi. UPA patří mezi velice účinné přípravky v rámci skupiny JAKi, i když výsledky studií o účinnosti jednotlivých preparátů nejsou vždy konzistentní, a výzvou bude zjistit, který přípravek bude pro pacienty s konkrétními rizikovými faktory nejvhodnější. Podle EMA je TNFi preferován u určitých skupin pacientů (věk 65 let, kardiovaskulární onemocnění, kuřáci, riziko TEN). Je nesmírně důležité kompenzovat rizikové faktory např. léčbou statiny. Otázkou však zůstává, do jaké míry lze toto obecné pravidlo aplikovat na celou skupinu JAKi na základě údajů o tofacitinibu (ale i baricitinibu). RA sama o sobě představuje rizikový faktor pro kardiovaskulární nebo maligní onemocnění.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** IGA_LF_2025_009. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Klener P, Bultas J, Widimský J. Interní lékařství. 6. vyd. Praha: Galén; 2020.
- Agashe R, Lippman S, Kurzrock R. JAK: Not Just Another Kinase. *Mol Cancer Ther*. 2022;???:???
- Jinesh S, Radhakrishnan R. Pharmaceutical aspects of JAK inhibitors: a comparative review. *Inflammopharmacol*. 2025;???:???
- Schwartz D, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;???:???
- Ding Q, Hu W, Wang R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):68.
- Sanmartí R, Corominas H. Upadacitinib for patients with rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1734.
- Mohamed M, Klünder B, Ahmed A, et al. Clinical pharmacokinetics of upadacitinib: review of data relevant to the rheumatoid arthritis indication. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:531-544.
- Center for Drug Evaluation and Research. Application number 211675Orig1s000 summary review. [Internet]. FDA; 2019 [cited???]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211675Orig1s000SumR.pdf
- Klünder B, Mittapalli R, Mohamed M, et al. Population pharmacokinetics of upadacitinib using the immediate-release and extended-release formulations in healthy subjects and subjects with rheumatoid arthritis: analyses of Phase I–III clinical trials. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(8):1045-1058.
- European Medicines Agency. Rinvoq: summary of product characteristics. [Internet]. EMA;??? [cited???]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_cs.pdf
- Smolen J, Landewé B, Bergstra S, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
- Fraenkel L, Bathon J, England B, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939.
- U.S. Food and Drug Administration. Janus kinase (JAK) inhibitors: drug safety communication – FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death. [Internet]. FDA; 2021 [cited 2025-05-12]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/janus-kinase-jak-inhibitors-drug-safety-communication-fda-requires-warnings-about-increased-risk>
- European Medicines Agency. EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Internet]. EMA; 2022 [cited???]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-to-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders>
- Vallez-Valero L, Gasó-Gago I, Marcos-Fendian Á, et al. Are all JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis equivalent? An adjusted indirect comparison of the efficacy of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib. *Clin Rheumatol*. 2023;42:3225-3235.
- de Souza S, Williams R, Nikiphorou E. Clinician and patient views on Janus kinase inhibitors in the treatment of inflammatory arthritis: a mixed-methods study. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):1.
- Fleischmann R, Pangan A, Song I, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a Phase III double-blind randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-1800.
- Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open*. 2022;8(1):e002012.
- Fleischmann R, Meerwein S, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biological treatments: results through 5 years from the SELECT-BEYOND study. *RMD Open*. 2024;10(3):e003918.
- van Vollenhoven R, Strand V, Takeuchi T, et al. Upadacitinib monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety through 5 years in the SELECT-EARLY randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2024;26:143.
- Smolen J, Pangan A, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised placebo-controlled double-blind Phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311.
- Smolen J, Pangan A, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results at 260 weeks from the SELECT-MONOTHERAPY study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl 1):723.
- Strand V, Tundia N, Wells A, et al. Upadacitinib monotherapy improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from SELECT-EARLY and SELECT-MONOTHERAPY. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3209-3221.
- Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan A, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511-1521.
- Rubbert-Roth A, Kato K, Haraoui B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis refractory to biologic DMARDs: results through week 216 from the SELECT-CHOICE study. *Rheumatol Ther*. 2024;11(5):1197-1215.

26. Burmester G, Cohen S, Winthrop K, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002735.
27. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter multi-country randomized double-blind active-comparator-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(10):1607-1620.
28. Avci A, Feist E, Burmester G. The role of upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211047662.
29. Clarke B, Yates M, Adas M, et al. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 2):ii24-ii30.
30. Paolino G, Valenti M, Carugno A, et al. Serum lipids alterations in patients under systemic JAK inhibitor treatments in dermatology: clinical aspects and management. *Medicina*. 2025;61:54.
31. Makris A, Barkas F, Sfrikakis P, et al. The effect of upadacitinib on lipid profile and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2022;11(23):6894.
32. Ouranos K, Avila D, Mylona E, et al. Cumulative incidence and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306548.
33. Winthrop K, Nash P, Yamaoka K, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: a pooled analysis of six Phase III clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):206-213.
34. Alves C, Penedones A, Mendes D, et al. The risk of infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e407-e414.
35. Simon T, Thompson A, Gandhi K, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:212.
36. Song Y, Cho S, You S, et al. Association between malignancy risk and Janus kinase inhibitors versus tumour necrosis factor inhibitors in Korean patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002614.
37. Russell M, Stovin C, Alvey E, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1059-1067.
38. Ytterberg S, Bhatt D, Mikuls T, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316-326.
39. Bukhari M, Bergman M, Giles J, et al. Safety of jakinibs: lessons from ORAL Surveillance. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4223-4225.
40. Singh J. Risks and benefits of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis – past, present and future. *N Engl J Med*. 2022;386(4):387-389.
41. ??? Biomolecules image g003. [Internet].??? [cited???]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=7408575_biomolecules-10-01002-g003.jpg
42. Creative BioMart. Signal pathway: JAK-STAT. [Internet]. Creative BioMart;??? [cited???]. Available from: <https://www.creativebiomart.net/resource/signal-pathway-jak-stat-signal-pathway-389.htm>