

Upadacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

3 de març de 2021

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe hi han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Anna Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Sandra Fontanals, Joan Carles Galceran, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Consultors experts: Miquel Nolla (Servei de Reumatologia, Hospital Universitari de Bellvitge) i Raimon Santmartí (Servei de Reumatologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Montserrat Gasol, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Upadacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: upadacitinib, inhibidor JAK, artritis reumatoide.

Alguns drets reservats

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	5
3. Àrea descriptiva del medicament	6
3.1. Mecanisme d'acció.....	6
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials	7
3.5. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat.....	22
6.1. Esdeveniments adversos	22
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	26
6.3. Pla de gestió de riscos	29
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	29
8. Àrea econòmica	32
8.1. Cost del tractament.....	32
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats.....	33
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	34
Annex 2. Llista d'abreviatures.....	36
Bibliografia	37

1. Punts clau

- Upadacitinib és un nou fàrmac modificador de la malaltia sintètic dirigit (FAMMs_d) inhibidor de la cinasa Janus. Està aprovat per l'EMA en monoteràpia o en combinació amb metotrexat (MTX) per al tractament de l'artritis reumatoide (AR) de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més FAMM, és a dir, a partir de segona línia de tractament.
- L'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat d'upadacitinib prové de sis assaigs clínics de fase III, aleatoritzats, amb cegament doble i controlats amb placebo, MTX, adalimumab o abatacept (programa SELECT).
- Els diferents estudis han inclòs pacients amb AR de moderada a greu, naïfs a tractament (indicació no autoritzada) o amb resposta inadequada (RI) a FAMM sintètics convencionals (FAMMs_c) o biològics (FAMMs_b) (≥ 2a línia de tractament).
- Upadacitinib, en combinació amb MTX o en monoteràpia, redueix els signes i símptomes de l'AR de moderada a greu. Ha mostrat superioritat enfront de placebo en pacients amb fracàs a FAMMs_c o FAMMs_b i enfront de MTX en pacients naïfs a tractament o amb RI a MTX pel que fa a taxes de remissió clínica i de baixa activitat de la malaltia en les setmanes 12 a 14.
- Enfront d'adalimumab en pacients amb RI a MTX (2a línia de tractament), upadacitinib en combinació amb MTX ha mostrat no inferioritat i superioritat pel que fa a l'ACR50 i baixa activitat de la malaltia a la setmana 12. No es van observar diferències en termes de dany estructural.
- Enfront d'abatacept en pacients amb RI a FAMMs_b (> 3a línia de tractament), upadacitinib en combinació amb tractament FAMMs_c de base ha mostrat superioritat en termes de reducció de l'activitat de la malaltia, si bé es va associar a una major incidència d'efectes adversos greus.
- No es disposa d'estudis comparatius directes amb altres inhibidors de JAK com baricitinib o tofacitinib.
- El perfil de seguretat d'upadacitinib és similar al perfil ja conegut d'altres inhibidors de JAK.
- Els efectes adversos (EA) comuns més freqüentment observats durant el tractament amb upadacitinib van ser: infeccions de vies respiratòries altes, neutropènia, hipercolesterolèmia, tos, nàusees, pirèxia, augment de pes i augments de CK, ALT i AST. Es requereix un seguiment estret de les reaccions adverses, i les alteracions hematològiques i hepàtiques poden requerir aturades de tractament.
- Upadacitinib s'administra per via oral i està contraindicat en dones embarassades i en pacients amb tuberculosi activa o infecció greu activa i insuficiència hepàtica greu. Presenta interaccions amb fàrmacs inhibidors i inductors del CYP3A4.
- L'abordatge terapèutic de l'AR requereix un tractament a llarg termini. La informació disponible fins al moment sobre upadacitinib és de fins a 48 setmanes; per tant, hi ha incertesa sobre la seva eficàcia i seguretat a llarg termini. En aquest sentit, es troben en marxa diversos estudis d'extensió.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut⁽¹⁾

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia inflamatòria d'etiologia autoimmunitària que es caracteritza per la inflamació crònica de la membrana sinovial, que condueix a la destrucció progressiva de les estructures articulars. La simptomatologia típica consisteix en dolor, tumefacció, rigidesa articular, astènia, malestar, febrícula i pèrdua de pes, i tendeix a la limitació funcional de les articulacions afectades si roman sense tractament. Poden aparèixer manifestacions extraarticulars, com anorèxia, nòduls subcutanis, serositis o vasculitis.

L'AR és una malaltia de distribució universal, amb una prevalença mundial d'entre el 0,2 i l'1,2%, i amb predomini femení (relació 3:1). La incidència anual observada és de 36 casos / 100.000 habitants en dones i de 14 casos / 100.000 habitants en homes. Segons les dades epidemiològiques disponibles a Espanya, la prevalença és del 0,5% en la població global, del 0,6% en la població femenina i del 0,2% en la població masculina; la incidència anual és de 8,3 casos per 100.000 habitants (11,3 i 5,2 per 100.000 habitants en dones i homes, respectivament).

L'AR representa un problema de salut rellevant tant per al pacient mateix com per a la societat i el Sistema Nacional de Salut, ja que és responsable de fins a un 5% de les incapacitats laborals a Espanya. L'AR requereix un abordatge per equips multidisciplinaris que també avalui l'assistència psicosocial i intervencions específiques.

2.2. Tractament de la malaltia^{(1),(2),(3)}

Donada la complexitat de l'AR, es recomana un abordatge multidisciplinari orientat a un ràpid inici del tractament per reduir la discapacitat i morbiditat de la malaltia. L'estratègia de tractament actual té com a objectiu aconseguir la remissió clínica de la malaltia o, si no és possible, la mínima activitat clínica, utilitzant un índex validat de seguiment de la malaltia i fent visites freqüents fins a assolir aquest objectiu.

L'abordatge farmacològic inicial ha d'anar dirigit al control de la simptomatologia. Es recomana iniciar el tractament precoç amb fàrmacs modificadors de la malaltia (FAMM), fins i tot en alguns pacients amb artritis indiferenciada amb elevada sospita d'evolució a AR. En cas d'utilitzar corticoides, sempre ha de ser en combinació amb un FAMM.

Els FAMM són fàrmacs amb diferents mecanismes d'acció i d'acció relativament lenta que s'utilitzen en l'AR per reduir la inflamació, millorar els símptomes i evitar la progressió del dany estructural. Es divideixen en tres grups:

- FAMM sintètics convencionals (FAMMsc): metotrexat (MTX), leflunomida, hidroxicloroquina i sulfasalazina.
- FAMM biològics (FAMMb): inhibidors del factor de necrosi tumoral o anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), inhibidors de l'activació dels limfòcits T (abatacept), anti-CD20 (rituximab) o anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab).

- FAMM sintètics dirigits (FAMMs_d): inhibidors de les quinases de Janus (JAK), com tofacitinib i baricitinib.

Dels FAMM, MTX és el fàrmac d'elecció. En pacients amb fracàs a MTX en monoteràpia, es recomana canviar o afegir un altre FAMMs_c. Si l'objectiu terapèutic no s'assoleix amb la primera estratègia de FAMMs_c, cal combinar el tractament amb un FAMM biològic o sintètic dirigit, atenent a les característiques del pacient i/o la presència de factors de mal pronòstic. El Programa d'armonització, en la seva avaluació dels inhibidors de JAK baricitinib i tofacitinib, va suggerir la prioritització de l'ús de FAMMs_b per sobre de FAMMs_d. Més de la meitat dels pacients no aconsegueixen assolir una baixa activitat de la malaltia, ja sigui per efectes adversos, manca de tolerabilitat, ineficàcia primària o resistència al tractament farmacològic amb la generació d'anticossos antifàrmac. Així, en pacients amb fracàs a FAMMs_b o FAMMs_d cal considerar el tractament amb altres FAMMs_b o FAMMs_d.

Upadacitinib és un nou FAMMs_d aprovat per l'EMA, tant en monoteràpia com combinat amb MTX, per al tractament de l'AR de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més FAMM.

3. Àrea descriptiva del medicament⁽⁴⁾

Taula 1. Característiques d'upadacitinib

	Upadacitinib (Rinvoq®)
Laboratori	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Presentacions	Comprimits d'alliberació perllongada, de 15 mg, 28 comprimits
Excipients de declaració obligatòria	Manitol (E-421)
Codi ATC	L04AA44. Immunosupressors selectius
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de finançament de la indicació	01/12/2020
Condicions de dispensació	Hospitalària
<i>Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.</i>	

3.1. Mecanisme d'acció

Les cinases Janus (JAK) són enzims intracel·lulars que transmeten els senyals de citocines o dels factors de creixement implicats en processos cel·lulars com la resposta inflamatòria mediada per citocines (JAK1), la hematopoesi (JAK2) i el control de la immunitat i dels limfòcits (JAK3).

Upadacitinib és un inhibidor reversible i selectiu de les JAK1 i JAK1/3, i permet la modulació de la resposta tant inflamatòria com immunitària.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA:

- Tractament de l'artritis reumatoide **activa de moderada a greu** en pacients adults amb resposta **inadequada o intolerància a un o més FAMM**. Upadacitinib es pot utilitzar en monoteràpia o en combinació amb metotrexat (28/01/2020)⁽⁵⁾.

FDA:

- Tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a metotrexat (16-08-2019)⁽⁶⁾.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'upadacitinib en adults és de 15 mg per via oral, un cop al dia, amb o sense aliments. El tractament no ha d'iniciar-se en pacients amb una xifra de limfòcits < 500 cèl·lules/mm³, una xifra de neutròfils < 1.000 cèl·lules/mm³ o amb una hemoglobina < 8 g/dL.

En cas que el pacient presenti una infecció greu, s'ha d'interrompre el tractament fins que s'assoleixi el control de la infecció. Cal realitzar un seguiment a l'inici i durant el tractament del recompte de neutròfils, limfòcits, hemoglobina i perfil hepàtic. La interrupció del tractament pot ser necessària per al control d'alteracions analítiques.

Cal fer un seguiment del perfil lipídic 12 setmanes després d'iniciar el tractament i posteriorment periòdicament. Per a més informació sobre la reducció de la dosi i/o la interrupció del tractament, consulteu la [fitxa tècnica](#).

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Utilització d'upadacitinib en poblacions especials

Edat avançada	No són necessàries modificacions de dosis en pacients ≥ 65 anys. Les dades en pacients ≥ 75 anys són limitades.
Població pediàtrica	No es disposa de dades de seguretat ni d'eficàcia en nens i adolescents ≤ 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No és necessària la modificació de dosi en pacients amb IR lleu o moderada. Les dades d'ús d'upadacitinib en IR greu són limitades i es recomana utilitzar-lo amb precaució. No s'ha estudiat l'ús d'upadacitinib en malaltia renal en fase terminal.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessària la modificació de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada (Child-Pugh A i B). Upadacitinib està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C).
Embaràs	Els estudis en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. Upadacitinib va mostrar efectes teratogènics en rates i conills en forma d'anomalies òssies i cardíaques. No hi ha dades, o són molt limitades, en relació amb l'ús d'upadacitinib en dones embarassades. Upadacitinib està contraindicat durant l'embaràs. Si una pacient queda embarassada durant el tractament amb upadacitinib, s'ha d'informar els pares del risc potencial per al fetus. S'ha d'avisar a les dones en edat fèrtil que utilitzin mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i fins a 4 setmanes després de l'última dosi d'upadacitinib.
Lactància	Els estudis amb animals han demostrat l'excreció d'upadacitinib en la llet. Es desconeix si upadacitinib i els seus metabòlits s'excreten en la llet materna. No es pot excloure un risc per als nounats o lactants. No s'ha d'utilitzar upadacitinib durant la lactància. Cal valorar el benefici-risc d'interrompre el tractament o la lactància tenint en compte el benefici per al lactant i la pacient.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

Absorció	Després de l'administració oral de la formulació d'alliberació perllongada, la Tmax mitjana d'upadacitinib va ser de 2-4 hores. No es va observar una modificació de l'absorció amb el menjar.
Distribució	Upadacitinib s'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 52%, amb una repartició similar entre els components cel·lulars de la sang i del plasma.
Metabolisme	El metabolisme d'upadacitinib està mediat per CYP3A4, amb una possible contribució menor de CYP2D6. L'activitat farmacològica d'upadacitinib s'atribueix a la molècula original. No s'hi han identificat metabòlits actius de rellevància.
Eliminació	Upadacitinib s'elimina de manera predominant en la seva forma inalterada en orina (24%) i femta (38%), i aproximadament un 34% en forma de metabòlits. La semivida d'eliminació mitjana d'upadacitinib oscil·la entre 9 i 14 hores.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 20 de desembre de 2020. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'upadacitinib d'AR prové de 6 assaigs clínics de fase III, 4 dels quals són pivot (SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND). L'estudi SELECT-EARLY es considera de suport atès que la població inclosa no correspon a la indicació sol·licitada.

Estudis pivot:

- **SELECT-NEXT** (NCT02675426)⁽⁷⁾: assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo en pacients amb AR de més de 3 mesos d'evolució i amb resposta inadequada a FAMMsc, de 12 setmanes de durada i seguit d'una fase d'extensió de fins a 5 anys.
- **SELECT-COMPARE** (NCT02629159)⁽⁸⁾: assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo i adalimumab en pacients amb AR activa malgrat el tractament estable amb MTX, de 48 setmanes de durada i seguit d'una fase d'extensió de fins a 5 anys.
- **SELECT-MONOTHERAPY** (NCT02706951)⁽⁹⁾: assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i amb control actiu (MTX) en pacients amb AR amb resposta inadequada a MTX, de 14 setmanes de durada i seguit d'una fase d'extensió de fins a 5 anys.
- **SELECT-BEYOND** (NCT02706847)⁽¹⁰⁾: assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo en pacients amb AR amb resposta inadequada o intolerància a FAMMb i en tractament concomitant amb FAMMsc, de 12 setmanes de durada i seguit d'una fase d'extensió de fins a 5 anys.

Estudis de suport:

- **SELECT-EARLY** (NCT02706873)⁽¹¹⁾: assaig clínic de fase III, aleatoritzat, amb cegament doble, multicèntric i amb control actiu (MTX) en pacients amb AR no tractada o amb poca exposició a MTX, de 48 setmanes de durada i seguit d'una fase d'extensió de fins a 5 anys.

Altres estudis:

- **SELECT-CHOICE** (NCT03086343)⁽¹²⁾: assaig clínic de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb abatacept en pacients amb AR amb resposta inadequada o intolerància a FAMMb i en tractament concomitant amb FAMMsc, de 12 setmanes de durada i seguit d'una fase d'extensió de fins a 5 anys.

Adicionalment, s'ha identificat un assaig clínic de fase III, **SELECT-SUNRISE**⁽¹³⁾ (NCT02720523), que no s'ha inclòs en aquest informe atès que la població de l'assaig és japonesa, i una publicació amb dades d'un subgrup de l'assaig **SELECT-COMPARE** en població de l'est d'Europa⁽¹⁴⁾.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR⁽⁵⁾ en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Les característiques dels assaigs pivots d'upadacitinib es resumeixen en la taula 5. Tots els assaigs clínics tenen una fase d'extensió oberta de 5 anys de durada.

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics inclosos

	SELECT-EARLY⁽¹¹⁾	SELECT-NEXT⁽⁷⁾
Disseny	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb MTX, de superioritat	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo
Nombre de pacients	N = 947	N = 661
Criteris d'estratificació	Regió geogràfica	Exposició prèvia a FAMMb i regió geogràfica
Criteris d'inclusió	<p>1a línia tractament (pacient naïf) en monoteràpia</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 anys amb AR diagnosticada (criteris ACR/EULAR 2010) de ≥ 6 setmanes d'evolució - AR no tractada prèviament, o tractament previ amb FAMMsc o MTX ≤ 3 dosis setmanals després de període de rentat de 4 setmanes - Malaltia activa, definida com ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions sensibles, PCR ≥ 5 mg/L, i ≥ 1 erosió òssia determinada per radiografia o positivitat per a factor reumatoide (FR) o anticòs anti-pèptid citrul·linat (Ac-APC) 	<p>2a línia tractament (RI-FAMMsc)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 anys amb AR diagnosticada (criteris ACR/EULAR 2010) de ≥ 3 mesos d'evolució - Malaltia activa, definida com ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions sensibles, i PCR ≥ 3 mg/L - Tractament previ amb FAMMsc ≥ 3 mesos i dosi estable de FAMMsc (MTX, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfasalazina o leflunomida) durant ≥ 4 setmanes - Fracàs a un dels fàrmacs següents: MTX, sulfasalazina o leflunomida
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerància prèvia a MTX. - Exposició prèvia a un inhibidor de JAK o qualsevol FAMMb 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposició prèvia a un inhibidor de JAK - Resposta inadequada a FAMMb (es permetia la inclusió de fins a un 20% de pacients, sempre que l'exposició hagués estat < 3 mesos o finalitzat per intolerància, no per manca d'eficàcia)
Durada	48 setmanes	12 setmanes
Grup intervenció	<ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg al dia (n = 317) - Upadacitinib 30 mg al dia (n = 315) 	<ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg al dia (n = 221) - Upadacitinib 30 mg al dia (n = 219) + FAMMsc.
Grup control	- MTX (7,5-20 mg/setmana) (n = 315)	- Placebo (n = 221) + FAMMsc
Variable principal i tipus d'anàlisi	<ul style="list-style-type: none"> - Remissió clínica (DAS28-PCR < 2,6) a la setmana 24 (EMA) - ACR50 a la setmana 12 (FDA) <p>Anàlisi per intenció de tractar modificat (ITT_m)^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa activitat de la malaltia (DAS28-PCR ≤ 3,2) a la setmana 12 (EMA) - ACR20 a la setmana 12 (FDA) <p>Anàlisi per ITT_m</p>
Càlcul de mida mostral	Assumint un error tipus I unilateral de 0,025, una aleatorització entre grups 1:1:1, una taxa d'abandonament del 10%, una potència del 90% i un 20% de diferència en la proporció de resposta ACR50 i un 16% de diferència en la proporció de resposta DAS28-PCR, es va estimar una mida mostral de 900 pacients. Ambdues dosis d'upadacitinib es van comparar amb MTX de manera independent.	Assumint un error tipus I unilateral de 0,025, una aleatorització entre grups 1:1:1, una taxa d'abandonament del 10%, una potència del 90% i un 37% de diferència en la proporció de resposta ACR20 i un 21% de diferència en la proporció de resposta DAS28-PCR, es va estimar una mida mostral de 600 pacients.

	SELECT-COMPARE⁽⁸⁾	SELECT-MONOTHERAPY⁽⁹⁾
Disseny	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo i adalimumab. De superioritat enfront de placebo i de no inferioritat i superioritat enfront d'adalimumab	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb MTX
Nombre de pacients	N = 1.629	N = 648
Críteris d'estratificació	Exposició prèvia a FAMMb i regió geogràfica	Regió geogràfica
Críteris d'inclusió	2a línia de tractament (RI-MTX) - ≥ 18 anys amb AR diagnosticada (críteris ACR/EULAR 2010) de ≥ 3 mesos d'evolució - Resposta inadequada a MTX - Malaltia activa, definida com ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions sensibles, i proteïna C reactiva (PCR) ≥ 5 mg/L - ≥ 3 erosions òssies determinada per radiografia, o ≥ 1 erosió òssia i positivitat per a FR o Ac-APC	2a línia de tractament (RI-MTX) - ≥ 18 anys amb AR diagnosticada (críteris ACR/EULAR 2010) de ≥ 3 mesos d'evolució - Resposta inadequada a MTX però tolerància a dosis ≥ 10 mg/setmana. Els pacients van discontinuar qualsevol FAMMsc diferent de MTX durant un mínim de 4 setmanes - Malaltia activa, definida com ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions sensibles, i proteïna C reactiva (PCR) ≥ 3 mg/L
Críteris d'exclusió	- Exposició prèvia a un inhibidor de JAK o adalimumab - Resposta inadequada a tractament amb FAMMb ≥ 3 mesos (es permetia la inclusió de fins a un 20% de pacients exposats a un FAMMb < 3 mesos o als quals se'ls hagués retirat per intolerància)	- Exposició prèvia a un inhibidor de JAK o FAMMb
Durada	48 setmanes	14 setmanes
Grup intervenció	- Upadacitinib 15 mg al dia (n = 651) + MTX	- Upadacitinib 15 mg al dia (n = 217) - Upadacitinib 30 mg al dia (n = 215)
Grup control	- Placebo (n = 651) + MTX - Adalimumab 40 mg cada dos setmanes (n = 327) + MTX	- MTX (continuació del tractament de base) (n = 216)
Variable principal i tipus d'anàlisi	- Remissió clínica (DAS28-PCR de < 2,6) a la setmana 12 - ACR20 al cap de 12 setmanes Anàlisi ITTm	- Baixa activitat de la malaltia (DAS28-PCR de ≤ 3,2) (EMA) a la setmana 14 - ACR20 (FDA) a la setmana 14 Anàlisi ITTm
Càlcul de mida mostral	Assumint un error tipus I bilateral de 0,05, una aleatorització entre grups 2:2:1, una taxa d'abandonament del 10%, una potència del 90% i un 22% de diferència en la proporció de resposta ACR20 i un 19,3% de diferència en la proporció de resposta DAS28-PCR (ambdues respecte a placebo) i una no inferioritat respecte a adalimumab (diferències de proporcions del 35% i 40% per a adalimumab), es va estimar una mida mostral de 1.500 pacients.	Assumint un error tipus I bilateral de 0,025, una aleatorització entre grups 2:2:1:1, una taxa d'abandonament del 10%, una potència del 90% i un 21% de diferència en la proporció de resposta ACR20 i un 22% de diferència en la proporció de resposta DAS28-PCR, es va estimar una mida mostral de 600 pacients.

	SELECT-BEYOND ⁽¹⁰⁾	SELECT-CHOICE ⁽¹²⁾
Disseny	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo	ACA fase III, multicèntric, cegament doble, de no inferioritat i controlat amb abatacept
Nombre de pacients	N = 499	N = 612
Criteris d'estratificació	Regió geogràfica i nombre de FAMMb previs (resposta inadequada o intolerància a un o dos fàrmacs de la mateixa classe, o ≥ 3 fàrmacs de la mateixa classe o, com a mínim, dos de diferents mecanismes)	Regió geogràfica i nombre de FAMMb previs
Criteris d'inclusió	<p>≥ 3a línia tractament (RI-FAMMb)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients ≥ 18 anys amb AR diagnosticada (criteris ACR/EULAR 2010) de ≥ 3 mesos d'evolució - Malaltia activa, definida com ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions sensibles, i proteïna C reactiva (PCR) ≥ 3 mg/L - Tractament actual amb FAMMsc ≥ 3 mesos de durada a una dosi estable (MTX, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfasalazina i leflunomida) - Fracàs a tractament previ amb un mínim d'un FAMMb amb una durada ≥ 3 mesos, o discontinuació per intolerància o toxicitat independentment de la durada del tractament 	<p>≥ 3a línia tractament (RI-FAMMb)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients ≥ 18 anys amb AR diagnosticada (criteris ACR/EULAR 2010) de ≥ 3 mesos d'evolució - Malaltia activa, definida com ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions sensibles, i proteïna C reactiva (PCR) ≥ 3 mg/L - Tractament actual amb FAMMsc ≥ 3 mesos de durada a una dosi estable (MTX, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfasalazina i leflunomida) de fins a dos fàrmacs alhora. - Fracàs a tractament previ amb un mínim d'un FAMMb amb una durada ≥ 3 mesos, per intolerància o toxicitat
Criteris d'exclusió	- Exposició prèvia a un inhibidor de JAK	- Exposició prèvia a un inhibidor de JAK o a abatacept - Antecedents de malaltia inflamatòria articular diferent d'AR
Durada	24 setmanes	24 setmanes
Grup intervenció	- Upadacitinib 15 mg al dia (n = 165) - Upadacitinib 30 mg al dia (n = 165) + FAMMsc	- Upadacitinib 15 mg al dia (n = 303) + FAMMsc
Grup control	Placebo (n = 170) + FAMMsc	Abatacept (500 mg, 750 mg o 1.000 mg segons pes en el dia 1 i les setmanes 2, 4, 8, 12, 16 i 20) (n = 309) + FAMMsc
Variable principal i tipus d'anàlisi	- Baixa activitat de la malaltia (DAS28-PCR de ≤ 3,2) (EMA) a la setmana 12 - ACR20 (FDA) a la setmana 12 Anàlisi ITTm	- Diferència respecte del basal en la puntuació DAS28-PCR a la setmana 12 Anàlisi ITTm
Càlcul de mida mostral	Assumint un error tipus I bilateral de 0,025, una aleatorització entre grups 2:2:1:1, una taxa d'abandonament del 10%, una potència del 90% i un 20% de diferència en la proporció de resposta ACR20 i un 17% de diferència en la proporció de resposta DAS28-PCR, es va estimar una mida mostral de 450 pacients.	Assumint un error tipus I bilateral de 0,05, una aleatorització entre grups 1:1, una taxa d'abandonament del 10%, una potència del 90% per avaluar la no inferioritat d'upadacitinib enfront d'abatacept amb un marge de 0,6 en la variable principal, es va estimar una mida mostral de 550 pacients.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; ITT: intenció de tractar; PCR: proteïna C reactiva; RI: resposta inadequada.

^a ITTm: tots els pacients aleatoritzats que han rebut almenys una dosi de tractament.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 5. Variables dels assaigs d'upadacitinib

Variable		Definició
Activitat de la malaltia	Arthritis Response Criteria ACR20, ACR50 i ACR70	Es defineix com una millora ≥ 20 , 50 i 70%, respectivament, en els paràmetres de l'escala ACR, que inclou el nombre d'articulacions doloroses (68 articulacions totals), el nombre d'articulacions inflamades (66 articulacions totals) i en ≥ 3 de les següents 5 valoracions: valoració del dolor pel pacient (EVA), valoració de l'activitat de la malaltia pel pacient (EVA), valoració de l'activitat de la malaltia pel metge (EVA), valoració de la funció física pel pacient (HAQ-DI), reactants de fase aguda (PCR).
	Disease Activity Score DAS28-PCR	Mesura de l'activitat de la malaltia en 28 articulacions que consisteix en una puntuació numèrica composta de les variables següents: recompte d'articulacions doloroses, recompte d'articulacions inflamades, valoració global del pacient de la malaltia i PCR. La puntuació del DAS28-PCR varia entre 0 i 10 i indica: remissió de la malaltia (puntuació $< 2,6$), baixa activitat ($> 2,6$ i $\leq 3,2$), moderada ($> 3,2$ i $\leq 5,1$) i elevada ($> 5,1$).
	Simplified Disease Activity Index (SDAI)	El SDAI integra mesures d'examen físic, resposta fase aguda, valoració pel mateix pacient i pel metge. Rang: 0,1-86,0 (SDAI $\leq 11,0$ indica baixa activitat de la malaltia i $\leq 3,3$ indica remissió clínica).
	Clinical Disease Activity Index (CDAI)	CDAI és una mesura similar al SDAI, però no té en compte paràmetres de laboratori (CDAI $\leq 10,0$ indica baixa activitat de la malaltia i $\leq 2,8$ indica remissió clínica).
Dany estructural	Escala de Sharp modificada (modified Total Sharp Score [mTSS])	Puntuació que suma l'extensió de les erosions òssies i l'estretament de l'espai articular per a 44 i 42 articulacions, respectivament, de mans, canells i peus per raigs X. Els valors superiors representen major dany articular estructural. Rang: 0-448. Canvi respecte al basal en el modified Total Sharp Score (mTSS). Taxa de no progressió i no erosió en mTSS: pacients amb un canvi $\leq 0,5$ unitats.
Percepció del pacient i qualitat de vida	HAQ-DI	HAQ-DI és un qüestionari autoadministrat de 20 ítems que avalua la discapacitat física pel mateix pacient per realitzar diverses activitats bàsiques de la vida diària, agrupades en 8 àrees: vestir-se i rentar-se, llevar-se, menjar, caminar i passejar, higiene personal, arribar a un objecte, premsió i altres activitats. En els assaigs s'avalua el canvi respecte al nivell basal. La diferència mínima clínicament rellevant s'ha definit com $-0,22$.
Altres variables incloses en els assaigs clínics però no incloses en la taula present són: canvis radiogràfics segons l'índex de Sharp, FACIT-F, canvis en la durada de la rigidesa matinal, canvis en el grau de dolor, etc. No s'inclouen en la taula les variables exploratòries.		

Característiques dels pacients inclosos

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics d'upadacitinib

Nom de l'assaig	SELECT-EARLY ⁽¹¹⁾		SELECT-NEXT ⁽⁷⁾		SELECT-COMPARE ⁽⁸⁾		
Tipus de població	MTX-naïf		FAMMsc previ		MTX previ		
Grups per fàrmac	MTX (n = 314)	UPA 15 mg (n = 317)	Placebo + FAMMsc (n = 221)	UPA 15 mg + FAMMsc (n = 221)	Placebo + MTX (n = 651)	UPA 15 mg + MTX (n = 651)	ADA 40 mg + MTX (n = 327)
Edat, anys	53,3 (12,9)	51,9 (12,6)	56,0 (12,2)	55,3 (11,5)	54 (12)	54 (12)	54 (12)
Sexe femení (n, %)	240 (76,4)	241 (76,0)	166 (75)	182 (82)	512 (79)	521 (80)	259 (79)
Temps diagnòstic, anys	2,6 (5,1)	2,9 (5,4)	7,2 (7,5)	7,3 (7,9)	8 (8)	8 (8)	8 (8)
Característiques malaltia							
FR i/o Ac-APC + (n, %)	255 (81,2)	279 (88,3)	181 (82)	184 (83)	571 (88)	566 (87)	288 (88)
Articulacions inflamades (66)	16,9 (10,6)	16,9 (10,4)	15,4 (9,2)	16,0 (10,0)	16 (9)	17 (10)	16 (9)
Articulacions sensibles (68)	26,4 (16,2)	25,4 (14,4)	24,7 (15,0)	25,2 (13,8)	26 (14)	26 (15)	26 (15)
PCR, mg/L	21,2 (22,1)	23,0 (27,4)	12,6 (14,0)	16,6 (19,2)	18 (22)	18 (22)	20 (22)
DAS28-PCR	5,9 (1,0)	5,9 (1,0)	5,6 (0,8)	5,7 (1,0)	5,8 (0,9)	5,8 (1,0)	5,9 (1,0)
HAQ-DI	1,6 (0,7)	1,6 (0,7)	1,4 (0,6)	1,5 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)
Tractament previ (n, %)							
FAMMb	ND	ND	29 (13)	27 (12)	63 (10)	54 (8)	34 (10)
Àrea geogràfica (n, %)							
Amèrica del Nord	ND (15)		90 (41)	88 (40)	ND	ND	ND
Europa occidental	ND (12)		24 (11)	20 (10)	ND	ND	ND
Europa oriental	259 (27)		74 (33)	76 (34)	ND	ND	ND
Àsia	ND (10)		16 (7)	17 (8)	ND	ND	ND
Amèrica del Sud +/- Central	272 (29)		8 (4)	10 (5)	ND	ND	ND
Altres	ND (7)		9 (4)	8 (4)	ND	ND	ND
Comentaris	Grups ben equilibrats pel que fa a edat, sexe i temps d'evolució de la malaltia. Diferències en nivells de PCR i presència de FR o Ac-APC en el grup UPA 15 mg.		Grups ben equilibrats pel que fa a edat, sexe i temps d'evolució de la malaltia. Diferències en PCR entre els tres grups, major proporció de tractament basal amb MTX en el grup UPA 15 mg i menor de tractament basal amb FAMMsc en el grup placebo.		Grups ben equilibrats pel que fa a edat, sexe, temps d'evolució de la malaltia i característiques de l'AR.		

Nom de l'assaig	SELECT-MONOTHERAPY ⁽⁹⁾		SELECT-BEYOND ⁽¹⁰⁾		SELECT-CHOICE ⁽¹²⁾	
Tipus de població	MTX previ		FAMMb previ		FAMMb previ	
Grups per fàrmac	MTX (n = 216)	UPA 15 mg (n = 217)	Placebo + FAMMsc (n = 169)	UPA 15 mg + FAMMsc (n = 164)	UPA 15 mg + FAMMsc (n = 303)	ABA + FAMMsc (n = 309)
Edat, anys	55,3 (11,1)	54,5 (12,2)	57,5 (11,4)	56,3 (11,3)	55,3 (11,4)	55,8 (11,9)
Sexe femení (n, %)	179 (83)	174 (80)	143 (85)	137 (84)	249 (82,2)	253 (81,9)
Temps diagnòstic, anys	5,8 (6,6)	7,5 (8,9)	14,5 (9,2)	12,4 (9,4)	12,4 (9,5)	11,8 (8,3)
Característiques malaltia						
FR i/o Ac-APC + (n, %)	169 (78)	172 (79)	128 (76)	131 (80)	189 (62,4)	201 (65,0)
Articulacions inflamades (66)	16,9 (11,5)	16,4 (10,9)	16,3 (9,6)	17,0 (10,8)	10,45 (4,72)*	11,26 (5,09)*
Articulacions sensibles (68)	25,2 (16,0)	24,5 (15,1)	28,5 (15,3)	27,8 (16,3)	14,40 (6,49)*	15,63 (6,53)*
PCR, mg/L	14,5 (17,3)	14,0 (16,5)	16,3 (21,1)	16,2 (18,6)	15,95 (18,48)	17,37 (21,12)
DAS28-PCR	5,6 (1,0)	5,6 (0,9)	5,8 (1,0)	5,9 (1,0)	5,70 (0,90)	5,88 (0,94)
HAQ-DI	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)	1,6 (0,6)	1,7 (0,6)	ND	ND
Tractament previ (n, %)						
FAMMb	ND	ND	169 (100)	164 (100)	299 (98,7)	307 (99,4)
Àrea geogràfica (n, %)						
Amèrica del Nord	64 (30)	64 (29)	110 (65)	109 (67)	72 (23,8)	73 (23,6)
Europa occidental	8 (4)	8 (4)	33 (20)	32 (20)	43 (14,2)	45 (14,6)
Europa oriental	79 (37)	80 (37)	23 (14)	22 (13)	77 (25,4)	77 (24,9)
Àsia	22 (10)	22 (10)	0	0	4 (1,3)	4 (1,3)
Amèrica del Sud +/- Central	31 (14)	30 (14)	ND	ND	98 (32,3)	99 (32,0)
Altres	12 (6)	13 (6)	3 (2)	1 (1)	9 (3,0)	11 (3,6)
Comentaris	Grups ben equilibrats pel que fa a edat i sexe. Major temps d'evolució de la malaltia en el grup UPA 15 mg, i major PCR en grup UPA 30 mg.		Grups ben equilibrats pel que fa a edat i sexe. Major temps d'evolució de la malaltia en el placebo.		Grups ben equilibrats pel que fa a edat i sexe. Major temps d'evolució de la malaltia i d'ús de corticoides en el grup upadacitinib, i majors nivells de PCR en el grup abatacept.	

Els resultats no especificats s'expressen en (mitjana, DE).

Les diferències estadísticament significatives entre grups estan marcades en negreta.

* El recompte d'articulacions inflamades i sensibles de l'assaig SELECT-CHOICE es fa a partir de 28 articulacions.

¥ SELECT BEYOND: el 51% ha rebut 1 FAMMb previ i el 49% ha rebut ≥ 2 FAMMb previ.

§ SELECT-CHOICE: el 66% ha rebut 1 FAMMb previ i el 32% ≥ 2 FAMMb previ.

UPA = upadacitinib; MTX = metotrexat; ADA = adalimumab; ABA = abatacept.

Resultats de l'estudi

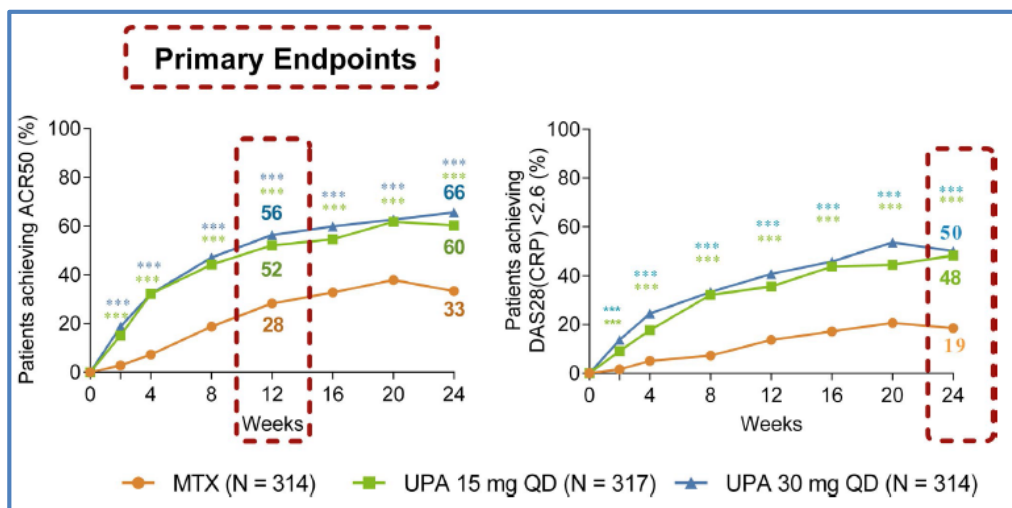
Només es mostren els resultats amb la dosi d'upadacitinib autoritzada (15 mg/dia).

La taula 7 resumeix els resultats de les variables principals dels estudis.

* Assaig SELECT-EARLY⁽¹¹⁾:

La proporció d'ACR50 a la setmana 12 va ser del 52% (IC 95%, 47–58) per a upadacitinib 15 mg i del 28% (IC 95%, 23–33) per a MTX. A la setmana 24, la proporció de pacients amb un DAS28-PCR < 2,6 va ser del 48% (IC 95%, 43–54) per a upadacitinib 15 mg enfront del 19% (IC 95%, 14–23). La diferència entre upadacitinib 15 mg i MTX va ser del 30% (IC 95%, 23–37, $p < 0,001$). Les diferències observades eren significatives a la setmana 2 i persistents fins a la setmana 24 ($p < 0,001$). La figura 1 mostra l'evolució de la proporció en les variables principals segons el grup de tractament.

Figura 1

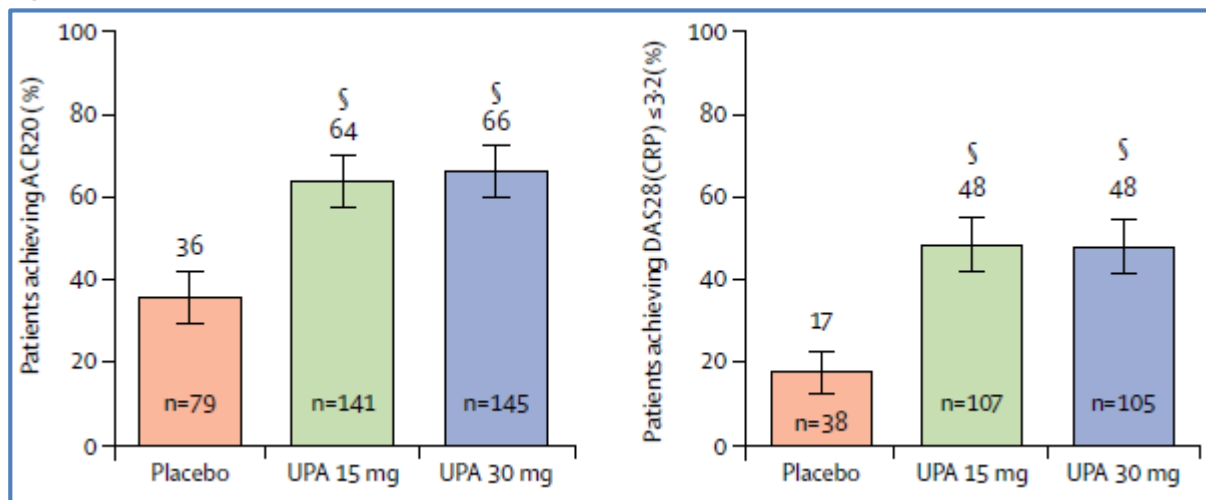


De manera similar, upadacitinib va ser superior a MTX en totes les variables secundàries. Cal destacar la millora de la puntuació de l'escala HAQ-DI a la setmana 24, amb una reducció de -0,62 (IC 95%, -0,69, -0,55) per a MTX i de -0,9 (IC 95%, -0,97, -0,83) per a upadacitinib 15 mg.

* Assaig SELECT-NEXT⁽⁷⁾:

La proporció d'ACR20 a la setmana 12 va ser del 64% (IC 95%, 58–70) en el grup upadacitinib 15 mg i del 36% (IC 95%, 29–42) en el grup placebo, essent les diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$). A la setmana 12, la proporció de pacients amb un DAS28-PCR $\leq 3,2$ va ser del 48% (IC 95%, 42–55) per al grup upadacitinib 15 mg i del 17% (IC 95%, 12–22) per al grup placebo, essent les diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$). La figura 2 mostra la proporció de respostes segons ACR20 i DAS28-PCR $\leq 3,2$ segons el grup de tractament.

Figura 2

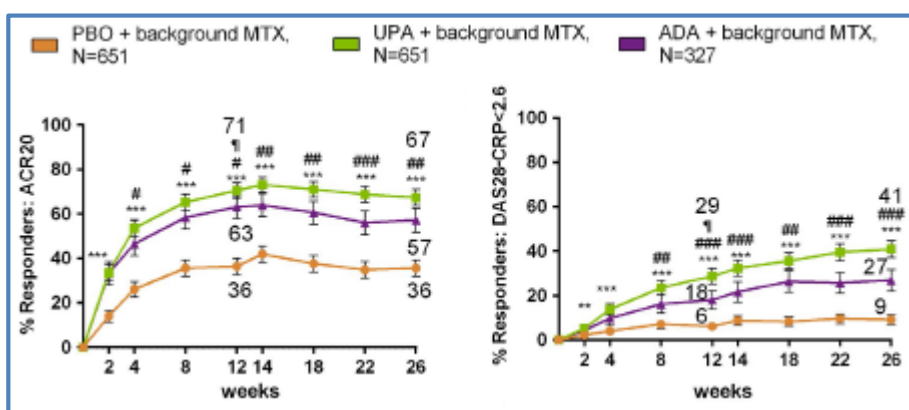


De manera similar, upadacitinib va ser superior a placebo en totes les variables secundàries.

* Assaig SELECT-COMPARE⁽⁸⁾:

La proporció d'ACR20 a la setmana 12 va ser del 71% per a MTX + upadacitinib, del 28% per a MTX + placebo i del 63% per a MTX + adalimumab. La diferència ajustada a placebo va ser del 34,1% (IC 95%, 29,0–39,2, $p \leq 0,001$) i del 7,5% (IC 95%, 1,2–13,8, $p \leq 0,05$) ajustada a adalimumab. A la setmana 12, la proporció de pacients amb un DAS28-PCR < 2,6 va ser del 29% per a upadacitinib 15 mg, del 6% per al grup placebo i del 18% per al grup adalimumab, amb unes diferències ajustades del 22,6% (IC 95%, 18,6–26,5, $p \leq 0,001$) respecte a placebo i del 10,7% (IC 95%, 5,3–16,1, $p \leq 0,001$) respecte a adalimumab. La figura 3 mostra l'evolució de la proporció en les variables principals segons el grup de tractament.

Figura 3



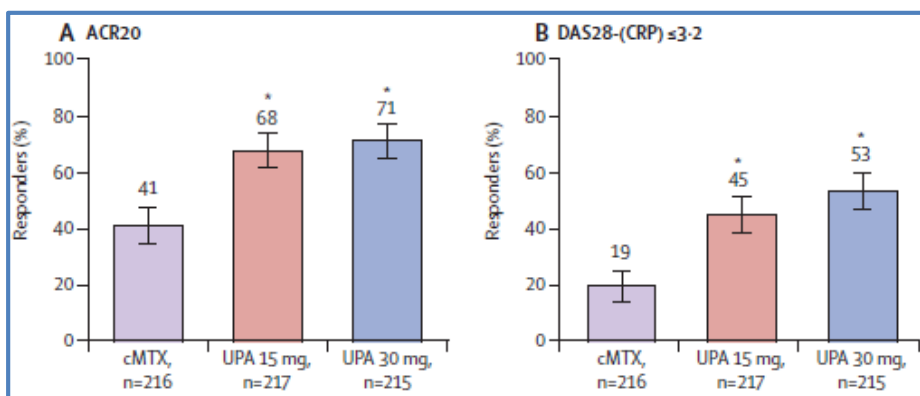
Upadacitinib va ser superior a placebo en totes les variables secundàries, i no inferior i superior en comparació a adalimumab segons l'anàlisi prevista de les variables secundàries.

Una actualització dels resultats de l'assaig⁽¹⁵⁾ mostra la consistència dels resultats al cap de 48 setmanes de tractament.

* **Assaig SELECT-MONOTHERAPY**⁽⁹⁾:

La proporció d'ACR20 a la setmana 14 va ser del 41% (IC 95%, 35–48) per al grup que mantenia MTX i del 68% (IC 95%, 62–74) per al grup upadacitinib 15 mg, essent les diferències estadísticament significatives en ambdues comparacions ($p < 0,0001$). La proporció de pacients amb DAS28-PCR $\leq 3,2$ a la setmana 14 va ser del 19% (IC 95%, 14–25) per al grup MTX i del 45% (IC 95%, 38–51) per al grup upadacitinib 15 mg, amb diferències estadísticament significatives ($p < 0,0001$). La figura 4 mostra la proporció de respostes segons ACR20 i DAS28-PCR $\leq 3,2$ segons el grup de tractament.

Figura 4

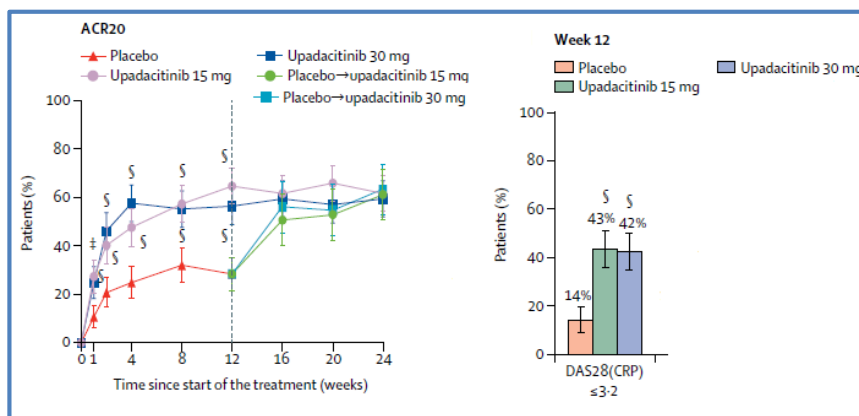


De manera similar, upadacitinib va ser superior a MTX en totes les variables secundàries.

* **Assaig SELECT-BEYOND**⁽¹⁰⁾:

La proporció d'ACR20 a la setmana 12 va ser del 65% (IC 95%, 57–72) per al grup upadacitinib 15 mg i del 28% (IC 95%, 22–35) per al grup placebo. Les diferències respecte a placebo van ser del 36% i del 28%, respectivament, ambdues estadísticament significatives ($p < 0,0001$). La proporció de pacients amb DAS28-PCR $\leq 3,2$ a la setmana 12 va ser del 43% (IC 95%, 36–51) per a upadacitinib 15 mg i del 14% (IC 95%, 9–20) per a placebo. Les diferències respecte a placebo van ser del 29% i del 28% respectivament, ambdues estadísticament significatives ($p < 0,0001$). La figura 5 mostra l'evolució de la resposta ACR20 i la proporció de DAS28-PCR $\leq 3,2$.

Figura 5



*** Assaig SELECT-CHOICE⁽¹²⁾:**

A nivell basal, la puntuació mitjana de DAS28-PCR va ser de 5,70 en el grup upadacitinib i de 5,88 en el grup abatacept; després de 12 setmanes de tractament, la variació en la mitjana de puntuació va ser de -2,52 amb upadacitinib i de -2,00 amb abatacept (diferència = -0,52, $p < 0,001$ en les anàlisis de no inferioritat i superioritat).

El percentatge de pacients que va mostrar una puntuació de DAS28-PCR a 2,6 va ser del 30,0% per a upadacitinib i del 13,3% per a abatacept ($p < 0,001$). De manera similar, upadacitinib va ser superior a abatacept en la resta de variables secundàries.

Taula 7. Resultats de les variables principals i secundàries dels assaigs clínics pivots enfront de placebo i MTX										
Nom de l'assaig	SELECT-EARLY ⁽¹¹⁾		SELECT-NEXT ⁽⁷⁾		SELECT-COMPARE ⁽⁸⁾		SELECT-MONOTHERAPY ⁽⁹⁾		SELECT-BEYOND ⁽¹⁰⁾	
Tipus de població	MTX-naïf		FAMMsc previ		MTX previ		MTX previ		FAMMb previ	
Temps valoració	S24		S12		S12		S14		S12	
Grups per fàrmac	MTX	UPA 15 mg	Placebo + FAMMsc	UPA 15 mg + FAMMsc	Placebo + MTX	UPA 15 mg + MTX	MTX	UPA 15 mg	Placebo + FAMMsc	UPA 15 mg + FAMMsc
ACR50	28 (23-33)	52 (47-58)	15 (ND)	38 (ND)	15 (ND)	45 (ND)	15 (11-20)	42 (35-49)	12 (7-17)	34 (27-41)
ACR20	59 (53-64)	79 (74-83)	36 (29-42)	64 (58-70)	36 (ND)	71 (ND)	41 (35-48)	68 (62-74)	28 (22-35)	65 (57-72)
DAS28-PCR < 2,6	19 (14-23)	48 (43-54)	10 (ND)	31 (ND)	6 (ND)	29 (ND)	8 (ND)	28 (ND)	ND	ND
DAS28-PCR ≤ 3,2	32 (ND)	60 (ND)	17 (12-22)	48 (42-55)	14 (ND)	45 (ND)	19 (14-25)	45 (38-51)	14 (9-20)	43 (36-51)
ACR70	19 (14-23)	45 (39-50)	6 (ND)	21 (ND)	ND	ND	3 (ND)	23 (ND)	7 (3-10)**	12 (7-17)**
CDAI < 10	38 (ND)	56 (ND)	19 (ND)	40 (ND)	16 (ND) 5 (ND)	40 (ND) 25 (ND)	25 (ND)	35 (ND)	14 (ND)	32 (ND)
SDAI < 3,3	9 (ND)	28 (ND)	3 (ND)	10 (ND)	3 (ND)	12 (ND)	1 (ND)	14 (ND)	14 (ND)	34 (ND)
Puntuació mTSS	0,67	0,14	ND	ND	0,92	0,24	ND	ND	ND	ND

Els resultats s'expressen en percentatges (%), i entre parèntesis s'indiquen els intervals de confiança (IC 95%).
 Les variables principals estan marcades en negreta.
 Totes les comparacions d'UPA a diferents dosis amb el comparador (MTX, placebo) van ser estadísticament significatives.
 ** La comparació UPA vs. placebo en ACR70 (SELECT-BEYOND) no va ser estadísticament significativa.
 UPA = upadacitinib; MTX = metotrexat; ND = no disponible.

Taula 7 (continuació). Resultats de les variables principals i secundàries dels assaigs clínics pivots enfront de FAMMb				
Nom de l'assaig	SELECT-COMPARE⁽⁶⁾		SELECT-CHOICE⁽¹²⁾	
Tipus de població	MTX previ		FAMMb previ	
Temps valoració	S12		S12	
Grups per fàrmac	UPA 15 mg + MTX	ADA + MTX	UPA 15 mg + FAMMsc	ABA + FAMMsc
ACR50	45 (ND)	29 (ND)	46,2 (ND)	34,3 (ND)
ACR20	71 (ND)	63 (ND)	75,6 (ND)	66,3 (ND)
DAS28-PCR < 2,6	29 (ND)	18 (ND)	30 (ND)	13,3 (ND)
DAS28-PCR ≤ 3,2	45 (ND)	29 (ND)	49,8 (ND)	28,8 (ND)
Reducció DAS28-PCR	ND	ND	-2,52	-2,00
ACR70	25 (ND)	13 (ND)	21,5 (ND)	13,6 (ND)
CDAI < 10%	40 (ND)	30 (ND)	40,9 (ND)	34,6 (ND)
SDAI < 3,3%	12 (ND)	7 (ND)	9,2 (ND)	3,2 (ND)
Puntuació mTSS	0,24	0,1	ND	ND

Els resultats s'expressen en percentatges (%), i entre parèntesis s'indiquen els intervals de confiança (IC 95%).
 Les variables principals estan marcades en negreta.
 Totes les comparacions d'UPA a diferents dosis amb el comparador (ADA, ABA) van ser estadísticament significatives.
 SELECT-COMPARE: anàlisi de no inferioritat i superioritat d'upadacitinib enfront d'adalimumab per a ACR50; i de no inferioritat per a DAS28-PCR ≤ 3,2.
 SELECT-CHOICE: anàlisi de no inferioritat i superioritat per a la reducció de DAS28-PCR; i de superioritat per a la proporció de DAS28-PCR < 2,6.
 UPA = upadacitinib; MTX = metotrexat; ADA = adalimumab; ABA = abatacept; ND = no disponible.

6. Avaluació de la seguretat^{4,5,7-12}

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'upadacitinib ha estat avaluada en 4.443 pacients que han rebut com a mínim una dosi d'upadacitinib en els assaigs de fase II i III. A més, 3.360 pacients van estar-hi exposats durant un mínim de 48 setmanes.

Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica d'upadacitinib com a molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) són: infeccions de la via respiratòria alta (sinusitis aguda, rinitis, amigdalitis, faringitis, laringitis, dolor orofaríngi i infeccions víriques de la via respiratòria superior), neutropènia, hipercolesterolèmia, tos, nàusees, pirèxia, augment de pes i augments de CK, ALT i AST.

Les taules 8 i 9 descriuen la freqüència dels esdeveniments adversos (EA) en els assaigs pivotats.

Taula 8. Resum dels EA en els assaigs pivots

Taula 8. Resum dels EA en els assaigs pivots							
	SELECT-EARLY⁽¹¹⁾		SELECT-NEXT⁽⁷⁾		SELECT-COMPARE⁽⁸⁾		
	MTX	UPA 15 mg	Placebo + FAMMsc	UPA 15 mg + FAMMsc	Placebo + MTX	UPA + MTX	ADA + MTX
EA	205 (65,3)	203 (64,0)	108 (49)	125 (57)	347 (53,2)	417 (64,2)	197 (60,2)
EAG	13 (4,1)	15 (4,7)	5 (2)	9 (4)	19 (2,9)	24 (3,7)	14 (4,3)
Retirada o canvi dosi	16 (5,1)	14 (4,4)	7 (3)	7 (3)	15 (2,3)	23 (3,5)	20 (6,1)
Morts	1 (0,3)	2 (0,6)	0	0	2 (0,3)	0	2 (0,6)
	SELECT-MONOTHERAPY⁽⁹⁾		SELECT-BEYOND⁽¹⁰⁾		SELECT-CHOICE⁽¹²⁾		
	MTX	UPA 15 mg	Placebo	UPA 15 mg	UPA 15 mg + FAMMsc	ABA + FAMMsc	
EA	102 (47)	103 (47)	95 (56)	91 (55)	209 (69,0)	189 (61,2)	
EAG	6 (3)	11 (5)	0	8 (5)	10 (3,3)	5 (1,6)	
Retirada o canvi dosi	6 (3)	8 (4)	9 (5)	4 (2)	14 (4,6)	9 (2,9)	
Morts	0	1 (< 1)	0	0	2 (0,7)	1 (0,3)	

Els resultats s'expressen en nombre de casos, i entre parèntesis s'indiquen els percentatges (%).
UPA = upadacitinib; MTX = metotrexat; ADA = adalimumab; ABA = abatacept; ND = no disponible.

Taula 9. Freqüència dels EA de qualsevol grau més rellevants

Taula 9. Freqüència dels EA de qualsevol grau més rellevants							
EA (n, %)	SELECT-EARLY ⁽¹¹⁾		SELECT-NEXT ⁽⁷⁾		SELECT-COMPARE ⁽⁸⁾		
	MTX	UPA 15 mg	Placebo + FAMMsc	UPA 15 mg + FAMMsc	Placebo + MTX	UPA + MTX	ADA + MTX
Infeccions	103 (32,8)	104 (32,8)	47 (21)	64 (29)	154 (23,6)	226 (34,8)	95 (29,1)
* Greus	4 (1,3)	5 (1,6)	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (0,8)	12 (1,8)	5 (1,5)
* Oportunistes	0	1 (0,3)	1 (< 1)	0	4 (0,6)	4 (0,6)	1 (0,3)
* Herpes zòster	1 (0,3)	7 (2,2)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (0,5)	5 (0,8)	1 (0,3)
Cardiovascular	1 (0,3)	1 (0,3)	0	2 (1)	3 (0,5)	0	2 (0,6)
Tromboembolisme	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,2)	2 (0,3)	3 (0,9)
Neoplàsies	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0	2 (0,3)	0	1 (0,3)
Perforació GI	0	0	0	0	0	2 (0,3)	0
Hepàtica	17 (5,4)	19 (6,0)	5 (2)	4 (2)	32 (4,9)	43 (6,6)	12 (3,7)
Anèmia	21 (6,7)*	11 (3,5)*	4 (1,9)*	9 (4,1)*	25 (3,8)*	29 (4,5)*	8 (2,4)*
Leucopènia	0*	0*	ND	ND	ND	ND	ND
Neutropènia	0*	1 (0,3)*	1 (< 1)*	1 (< 1)*	1 (0,2)*	7 (1,1)*	1 (0,3)*
Limfopènia	45 (14,4)*	29 (9,2)*	20 (9,1)*	19 (8,6)*	101 (15,5)*	124 (19,0)*	18 (5,5)*
Plaquetopènia	0*	0*	ND	ND	0	0	0
Elevació CK	3 (1)	9 (2,8)	0	5 (2)	3 (0,5)*	7 (1,1)*	2 (0,6)*
Comentaris	Els EAG van ser: infart agut de miocardi (2 casos en el grup MTX i 1 pacient en el grup upadacitinib 30 mg), pneumònia (2 pacients en el grup MTX, 1 en el grup upadacitinib 15 mg i 3 en el grup upadacitinib 30 mg) i osteoartritis (2 casos en el grup upadacitinib 30 mg).		Els EA més freqüents (≥ 5%) van ser: nàusees, nasofaringitis, cefalea i infecció respiratòria alta. Es va observar una major incidència d'infeccions en els grups upadacitinib (29% i 32%, respectivament) enfront de placebo (21%).		Les neoplàsies van ser carcinomes in situ, i les perforacions GI no van ser espontànies. Tots els pacients amb EA cardiovasculars o trombòtics tenien factors de risc. No es van observar diferències significatives en hemoglobina i leucòcits, però sí un augment dels nivells de colesterol LDL i HDL en el grup upadacitinib. No es va notificar cap cas de rabdomiòlisi.		
* Els resultats de laboratori marcats inclouen toxicitat grau 3 + 4; el resultat mostrat pot infraestimar-ne la incidència real ja que no inclou la toxicitat grau 1-2. UPA = upadacitinib; MTX = metotrexat; ADA = adalimumab; ND = no disponible; GI = gastrointestinal.							

Taula 9 (continuació). Freqüència dels EA de qualsevol grau més rellevants

EA (n, %)	SELECT-MONOTHERAPY ⁽⁹⁾		SELECT-BEYOND ⁽¹⁰⁾		SELECT-CHOICE ⁽¹²⁾	
	MTX	UPA 15 mg	Placebo	UPA 15 mg	UPA 15 mg + FAMMsc	ABA + FAMMsc
Infeccions	57 (26)	42 (19)	51 (30)	54 (33)	ND	ND
* Greus	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (1)	3 (1,0)	1 (0,3)
* Oportunistes	1 (< 1)	0	0	1 (1)	4 (1,3)	1 (0,3)
* Herpes zòster	1 (< 1)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (1,3)	4 (1,3)
Cardiovascular	0	1 (< 1)	0	1 (1)	1 (0,3)	0
Tromboembolisme	0	1 (< 1)	0	1 (1)	2 (0,7)	0
Neoplàsies	1 (< 1)	2 (1)	0	1 (1)	0	0
Perforació GI	0	0	0	0	0	0
Hepàtica	4 (2)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	23 (7,6)	5 (1,6)
Anèmia	4 (1,9)*	5 (2,3)*	15 (9,1)**	19 (11,7)**	20 (6,6)*	6 (2,0)*
Leucopènia	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Neutropènia	1 (0,5)*	0	0	9 (5,5)**	1 (0,3)*	1 (0,3)*
Limfopènia	20 (9,3)*	13 (6,0)*	53 (32)**	57 (35)**	45 (14,9)*	26 (8,5)*
Plaquetopènia	ND	ND	ND	ND	0	0
Elevació CK	0	2 (0,9)*	1 (0,6)**	2 (1,2)**	3 (1)*	0
Comentaris	Les neoplàsies descrites van ser: carcinoma basocel·lular, limfoma no hodgkinià i càncer de mama. No es van observar diferències entre grups en hemoglobina, leucòcits i plaquetes, però sí un augment dels nivells de colesterol LDL i HDL en el grup upadacitinib. No es va notificar cap cas de rabdomiòlisi.		Els EA més freqüents van ser: infecció respiratòria alta, nasofaringitis, infecció urinària i empitjorament de l'AR. Les causes principals de discontinuació van ser: empitjorament de l'AR (n = 4, placebo), i pneumònia i càncer de pròstata (n = 2, upadacitinib 30 mg). No es van observar diferències significatives en hemoglobina i leucòcits, ni cap cas de rabdomiòlisi. Els nivells de LDL i HDL van augmentar els primers 14 dies en el grup upadacitinib.		Els EAG i EA que van causar la discontinuació van ser més freqüents en el grup upadacitinib. Es van notificar 8 casos (4 per grup) d'infecció per virus zòster, unimetamèric i no greus; els trastorns hepàtics van ser més freqüents en el grup upadacitinib, no greus. Els esdeveniments cardiovasculars i trombòtics van ser escassos i en pacients amb factors de risc. La mitjana de valors hematològics va mantenir-se estable en ambdós grups, i es van notificar tres casos d'elevació de CK sense rabdomiòlisi. Els nivells de colesterol LDL i HDL van augmentar en el grup upadacitinib.	
§ Els resultats de l'assaig BEYOND corresponen al període de 12 setmanes, i no inclouen l'encreuament de placebo a upadacitinib de les setmanes 12 a 24.						
* Els resultats de laboratori marcats inclouen toxicitat grau 3 + 4; el resultat mostrat pot infraestimar-ne la incidència real ja que no inclou la toxicitat grau 1-2.						
** Els resultats de laboratori de l'assaig SELECT-BEYOND inclouen toxicitat grau 2 + 3 + 4.						
UPA = upadacitinib; MTX = metotrexat; ABA = abatacept; ND = no disponible; GI = gastrointestinal.						

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Tuberculosi activa o infecció greu activa.
- Insuficiència hepàtica greu.
- Embaràs.

Precaucions:

Infeccions greus:

- S'han notificat infeccions greus i en ocasions mortals en pacients en tractament amb upadacitinib. Les infeccions greus més freqüents notificades van ser pneumònia i cel·lulitis; s'han notificat casos de meningitis bacteriana en pacients tractats amb upadacitinib. Entre les infeccions oportunistes, es van notificar casos de tuberculosi, herpes zòster multidermàtom, candidiasi oral i esofàgica, i criptococcosi.
- L'ús d'upadacitinib està contraindicat en pacients amb infecció greu activa, incloent-hi les infeccions localitzades. Cal considerar els riscos i beneficis abans d'iniciar el tractament amb upadacitinib en pacients amb:
 - Infeccions cròniques o recurrents.
 - Exposició a tuberculosi.
 - Antecedents d'infecció greu o oportunista.
 - Viatges o residència en regions endèmiques de tuberculosi o micosi.
 - Malalties subjacents que puguin predisposar a una infecció.
- Cal vigilar estretament els pacients per si apareixen signes i símptomes d'infecció durant i després del tractament amb upadacitinib, i s'ha d'interrompre el tractament si el pacient presenta una infecció greu o oportunista. Si el pacient presenta una nova infecció durant el tractament, s'han de fer les proves diagnòstiques pertinents de manera completa tractant el pacient com un pacient immunodeprimit, iniciar el tractament antimicrobià apropiat, vigilar estretament el pacient i interrompre upadacitinib si el pacient no respon al tractament antimicrobià. Es pot reiniciar upadacitinib un cop la infecció estigui controlada.
- Donada una major incidència d'infeccions en pacients ≥ 75 anys, es recomana precaució en tractar aquest subgrup de la població.

Tuberculosi:

- Els pacients s'han de sotmetre a proves de detecció de tuberculosi abans d'iniciar el tractament amb upadacitinib. Upadacitinib està contraindicat en pacients amb tuberculosi activa. S'ha de considerar l'administració de tractament antituberculós abans d'iniciar upadacitinib en pacients amb tuberculosi prèvia latent no tractada o en pacients amb factors de risc d'infecció per tuberculosi.

- Es recomana consultar amb un metge amb experiència en el tractament de la tuberculosi a l'hora de decidir si és apropiat iniciar el tractament en un pacient concret. Abans d'iniciar el tractament, s'ha de vigilar l'aparició de signes i símptomes de tuberculosi, incloent-hi els pacients amb resultats negatius d'infecció latent.

Reactivació viral:

- En els assaigs clínics es van notificar casos de reactivació viral, incloent-hi casos de reactivació de virus herpes (herpes zòster). Si un pacient desenvolupa herpes zòster, s'ha de considerar la interrupció del tractament amb upadacitinib fins que l'episodi es resolgui.
- S'han de realitzar proves de detecció d'hepatitis vírica i fer seguiment per detectar la reactivació abans i durant el tractament amb upadacitinib. Els pacients amb positivitat a anticossos i ARN per a virus de l'hepatitis C i amb antígens de superfície o ADN per a virus de l'hepatitis B van ser exclosos dels assaigs clínics. Es recomana consultar amb un hepatòleg si es detecta ADN del virus de l'hepatitis B durant el tractament amb upadacitinib.

Vacunació:

- No es disposa de dades sobre la resposta a la vacunació amb vacunes vives o inactivades en pacients tractats amb upadacitinib. No es recomana l'ús de vacunes vives atenuades durant el tractament amb upadacitinib o immediatament abans de començar-lo. Es recomana que tots els pacients tinguin actualitzades totes les vacunes abans d'iniciar el tractament amb upadacitinib, incloent-hi les vacunes profilàctiques davant el virus herpes zòster d'acord amb les recomanacions de vacunació vigents.

Neoplàsies malignes:

- El risc de neoplàsies malignes, incloent-hi el limfoma, s'incrementa en pacients amb AR. Els fàrmacs immunomoduladors poden augmentar el risc de neoplàsies. Les dades clíniques actuals són limitades i hi ha estudis a llarg termini en curs. Es van observar neoplàsies malignes en els assaigs clínics d'upadacitinib. S'han de considerar els riscos i beneficis del tractament amb upadacitinib abans d'iniciar el tractament en pacients amb una neoplàsia coneguda (diferent a un càncer de pell no melanoma tractat amb èxit) o quan es consideri continuar el tractament en pacients que desenvolupin una neoplàsia maligna.
- S'han notificat casos de càncer de pell no melanoma en pacients tractats amb upadacitinib. Es recomana una exploració periòdica de la pell en pacients amb un major risc de càncer de pell.

Anomalies hematològiques:

- Es va notificar neutropènia (neutròfils $< 1 \times 10^9$ cèl·lules/L), limfopènia (limfòcits $< 0,5 \times 10^9$ cèl·lules/L) i anèmia (hemoglobina < 8 g/dL) amb una freqüència $\geq 1\%$ durant els assaigs clínics. El tractament no s'ha d'iniciar o s'ha d'interrompre temporalment si s'observa toxicitat hematològica.

Risc cardiovascular:

- Els pacients amb AR tenen un major risc de patir trastorns cardiovasculars. Els pacients tractats amb upadacitinib han de rebre tractament per als factors de risc cardiovascular com a part de la pràctica clínica habitual.

Metabolisme lipídic:

- El tractament amb upadacitinib es va associar amb un augment dels paràmetres del metabolisme lipídic, incloent-hi el colesterol total, LDL i HDL. Els augments dels nivells d'LDL van disminuir a nivells basals en resposta al tractament iniciat amb estatines, tot i que les dades són limitades. No s'ha determinat l'efecte d'aquestes elevacions dels lípids sobre la morbimortalitat cardiovascular.

Elevació de transaminases hepàtiques:

- El tractament amb upadacitinib es va associar amb una major incidència d'elevació d'enzims hepàtics en comparació amb placebo. S'ha d'avaluar la funció hepàtica a l'inici i posteriorment d'acord amb el tractament habitual del pacient. Es recomana estudiar de manera immediata la causa de l'augment dels enzims hepàtics per identificar causes de lesió hepàtica induïda per fàrmacs. Si s'observen augments d'ALT o AST durant el control analític rutinari i se sospita de lesió hepàtica induïda per fàrmacs, s'ha d'interrompre el tractament amb upadacitinib fins a l'exclusió d'aquesta possibilitat diagnòstica.

Tromboembolisme venós:

- S'han notificat esdeveniments de trombosi venosa profunda (TVP) i tromboembolisme pulmonar (TEP) en pacients tractats amb inhibidors de JAK, incloent-hi upadacitinib. Cal utilitzar Upadacitinib amb precaució en pacients amb risc elevat de TVP/TEP. Els factors de risc de TVP/TEP són: edat avançada, obesitat, antecedent de TVP/TEP previ, pacients sotmesos a cirurgia major i immobilització perllongada. Si apareixen manifestacions clíniques de TVP/TEP, s'ha de retirar upadacitinib i diagnosticar i tractar els pacients adequadament.

Interaccions

Potencial d'altres fàrmacs per afectar la farmacocinètica d'upadacitinib:

Upadacitinib es metabolitza principalment per l'enzim CYP3A4. Per tant, upadacitinib es pot veure afectat per fàrmacs inhibidors o inductors de CYP3A4.

- *Inhibidors de CYP3A4:* l'exposició a upadacitinib augmenta quan s'administra de manera concomitant amb inhibidors potents de CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole i claritromicina). Es recomana utilitzar amb precaució en pacients que rebin tractament crònic amb inhibidors potents de CYP3A4 i valorar l'estudi d'alternatives si s'utilitzen a llarg termini.

- *Inductors de CYP3A4*: l'exposició a upadacitinib es redueix quan s'administra de forma concomitant amb inductors potents de CYP3A4 (rifampicina, fenitoïna), fet que pot disminuir l'efecte terapèutic d'upadacitinib. S'ha de vigilar els pacients per detectar canvis en l'activitat de la malaltia en presència d'inductors potents de CYP3A4.

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 10. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos d'upadacitinib

	Upadacitinib (Rinvoq®)
Riscos identificats	<ul style="list-style-type: none"> - Infeccions greus - Infeccions oportunistes - Tuberculosi - Herpes zòster
Riscos potencials	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplàsies - Esdeveniments cardiovasculars - Esdeveniments tromboembòlics - Perforació gastrointestinal - Lesió hepàtica induïda per fàrmacs - Malformació fetal per exposició intrauterina
Manca d'informació	<ul style="list-style-type: none"> - Ús en persones d'edat avançada (> 75 anys) - Efecte sobre l'eficàcia de les vacunes - Ús en pacients amb infecció per virus de l'hepatitis B o C no tractades - Ús en insuficiència hepàtica moderada - Ús en insuficiència renal severa - Seguretat a llarg termini
Activitats proposades	<ul style="list-style-type: none"> - Estudis de seguretat a llarg termini d'upadacitinib en pacients amb AR a Europa i als Estats Units - Resultats de les fases d'extensió dels assaigs SELECT - Estudi d'utilització d'upadacitinib per a l'avaluació de l'eficàcia de les mesures addicionals de minimització de riscos

Es recomana consultar l'EPAR per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més dels problemes de seguretat, el Pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Disseny i comparador

El disseny dels assaigs clínics és adequat; són estudis de fase III, aleatoritzats, multicèntrics i amb control actiu. El desenvolupament d'upadacitinib ha inclòs pacients amb AR naïfs a tractament i amb resposta inadequada a MTX, FAMMsc i FAMMb.

L'anàlisi va ser per ITTm, incloent-hi tots els pacients que van rebre com a mínim una dosi del tractament d'estudi, i s'ha fet un seguiment complet de tots ells. En tots els estudis, els braços de tractament estaven ben equilibrats i eren comparables a l'inici de l'estudi, i hi va haver poques pèrdues durant el tractament. Tot i que els fàrmacs comparats presentaven vies d'administració i posologies diferents, es va mantenir el cegament doble per evitar biaixos.

L'AR requereix tractament a llarg termini. La durada dels assaigs va des de 12 setmanes fins a 48 setmanes de tractament, i tots els estudis preveien un període d'extensió de 5 anys.

Els comparadors utilitzats —placebo, MTX, adalimumab (anti-TNF) i abatacept (inhibidor de limfòcits T)— es consideren adequats. No es disposa de comparacions directes amb altres iJAK disponibles (baricitinib o tofacitinib).

Variables i tipus d'anàlisi

Els estudis tenien dues variables primàries, una d'elles per donar resposta als requisits de l'EMA (DAS28-PCR) i l'altra per a l'FDA (ACR). Tal com s'especifica en la guia per a la recerca de fàrmacs en AR publicada per l'EMA¹⁴, idealment l'objectiu primari hauria de reflectir l'estat de la malaltia, en termes de baixa activitat o remissió, com podria ser la puntuació DAS28-PCR. No obstant això, els resultats s'han de corroborar amb variables secundàries que no es vegin afectades per les xifres de PCR (CDAI), ja que la resposta clínica amb inhibidors de JAK podria estar sobreestimada amb el DAS28-PCR. Els objectius basats en els canvis en els criteris de resposta com l'ACR20 no reflecteixen necessàriament els objectius de remissió o baixa activitat de la malaltia, i no es poden considerar objectius primaris.

La rellevància clínica de les taxes de remissió i de baix nivell d'activitat és més clara que els canvis relatius respecte de l'activitat basal, variable principal utilitzada en l'estudi SELECT-CHOICE enfront d'abatacept.

Característiques de la població

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos en els estudis descrits són extrapolables a la població diana de tractament. Els pacients dels assaigs presenten un clar predomini femení, una mitjana d'edat d'uns 55 anys i un predomini occidental, tot i incloure una mostra prou representativa de la població llatina. El temps de l'evolució varia segons el nombre de tractaments previs, essent menor en l'estudi SELECT-EARLY i major en els estudis SELECT-BEYOND i SELECT-CHOICE.

Les dades relacionades amb la malaltia (nombre d'articulacions afectades, nivells de PCR) demostren un mal control de la malaltia amb els tractaments previs.

Els assaigs proporcionen informació sobre el tractament en els diferents contextos autoritzats en la indicació (resposta inadequada a MTX, FAMMsc o FAMMb).

Rellevància clínica dels resultats

Upadacitinib ha demostrat una diferència estadísticament significativa en termes de remissió i baixa activitat de la malaltia respecte a placebo i MTX. Així mateix, ha mostrat la no inferioritat i la superioritat enfront d'adalimumab, biològic considerat estàndard de tractament en segona línia, pel que fa a l'ACR50 i la proporció de pacients amb DAS28-PCR $\leq 3,2$ a la setmana 12. També se'n va mostrar la superioritat en termes de millora des del basal de l'escala visual de gravetat del dolor i en l'escala HAD-QI.

Pel que fa a la comparació amb abatacept, upadacitinib ha demostrat una diferència modesta en el canvi des del basal de DAS28-PCR a la setmana 12 (diferència 0,52).

El tractament amb upadacitinib en monoteràpia ha estat avaluat en els estudis SELECT-EARLY (pacient naïf a MTX) i SELECT-MONOTHERAPY (pacients amb resposta inadequada a MTX), utilitzant MTX com a comparador en tots dos assaigs. En comparació amb MTX, upadacitinib va demostrar ser més eficaç en la variable principal (remissió clínica i baixa activitat de la malaltia, respectivament).

Les variables secundàries mostren resultats consistents amb els resultats observats en la variable principal.

Seguretat

El perfil de seguretat és similar al d'altres inhibidors de JAK i, tot i que es considera manejable, requereix realitzar proves i controls analítics abans de l'inici i durant el tractament.

Els principals EA notificats per a upadacitinib han estat alteracions hematològiques (principalment en forma de limfopènia), alteracions del perfil lipídic, alteracions hepàtiques, i infeccions, en pocs casos de tipus oportunista associat a la immunosupressió. Igual que els altres FAMMs i a diferència dels FAMMb, upadacitinib presenta un increment del risc de reactivació d'infecció per herpes zòster. El perfil de seguretat d'upadacitinib en combinació amb FAMMs és menys favorable que amb MTX (major notificació d'efectes adversos, infeccions greus i alteracions hematològiques); per aquesta raó, la indicació autoritzada el limita a la seva combinació amb MTX.

El perfil de seguretat per a upadacitinib en monoteràpia va ser similar a la combinació upadacitinib + FAMMs (esdeveniments adversos greus del 3% i del 3,4%, respectivament).

Pel que fa als tromboembolismes, tofacitinib, un altre iJAK, disposa d'una alerta de seguretat⁽¹⁶⁾ en relació amb un increment del risc de tromboembolisme venós en pacients amb factors de risc tromboembòlic. En aquest sentit, en els assaigs SELECT es va notificar un total de 6 casos de TVP/TEP en el grup upadacitinib, tots en pacients amb factors de risc; per això, sembla lògic estendre la precaució d'ús en pacients amb factors de risc tractats amb upadacitinib.

Upadacitinib ha mostrat teratogènia en animals i el seu ús està contraindicat en dones embarassades.

Es disposa de dades d'eficàcia i seguretat fins a les 48 setmanes, i es troben en marxa les fases d'extensió de tots els estudis.

Aplicabilitat

Els resultats dels assaigs d'upadacitinib són aplicables a la població catalana, ja que la mostra inclosa és representativa del perfil de pacient amb AR de moderada a greu que s'observa a Catalunya. Tot i que l'experiència amb upadacitinib en monoteràpia és menor que en combinació amb FAMMsc, la monoteràpia podria representar una opció viable en alguns pacients amb resposta inadequada o intolerància a FAMM.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 11 es presenta el cost del tractament amb upadacitinib.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 11. Cost d'upadacitinib i dels seus comparadors			
	Upadacitinib (Rinvoq®)	Tofacitinib (Xeljanz®)	Baricitinib (Olumiant®)
Presentació	Comprimits d'alliberació perllongada de 15 mg; 28 comprimits	Comprimits de 5 mg; 56 comprimits	Comprimits de 4 mg; 28 comprimits
Preu envàs / preu unitari†	Unitari: 32,42 € Envàs: 907,87 €	Unitari: 14,20 € Envàs: 795,16 €	Unitari: 32,42 € Envàs: 907,87 €
Posologia	15 mg cada 24 h	5 mg cada 12 h	4 mg cada 24 h
Cost diari	32,42 €	28,40 €	32,34 €
Cost anual	11.802,31 €	10.337,08 €	11.802,31 €
Cost incremental anual‡	+ 1.465,23 € respecte a tofacitinib 0 € respecte a baricitinib	REF.	REF.

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) el desembre de 2020 (PVL notificat + 4% IVA – 7,5% RD)

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Taula 12. Estimació del nombre de pacients amb AR de moderada a greu candidats a upadacitinib a Catalunya

Taula 12. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any		
Població de referència (habitants) ^a		7.600.267
Prevalença d'AR a Espanya ^b	0,5%	38.001
Taxa de pacients amb AR a Catalunya en tractament actiu amb FAMMb i FAMMsdc		5.738
Pacients tractats amb FAMMsdc		887
(a) Població catalana segons l'IDESCAT, consultat el novembre de 2020. (b) AEMPS. IPT upadacitinib (desembre de 2020) ⁽¹⁾ . (c) Informe d'avaluació de resultats del Tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu quan la resposta als FAMM ha estat inadequada, 2019. Barcelona. ⁽¹⁷⁾		

Segons l'informe de resultats del tractament de l'AR activa de moderada a greu amb dades de l'any 2019, la prescripció dels iJAK, tofacitinib i baricitinib, es distribueix de manera equitativa (50:50). S'estima que el primer any un 10% dels pacients candidats serien tractats amb upadacitinib, desplaçant un 5% tofacitinib i baricitinib, respectivament. D'aquesta manera, el primer any es tractarien 88 pacients amb upadacitinib. Per tant, el cost incremental calculat amb el preu notificat seria el que correspon a l'increment de cost respecte de tofacitinib i baricitinib per a 24 pacients (+ 35.165,52 €).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update⁽²⁾**: es va acordar que els FAMMb i els FAMM dirigits com upadacitinib, tofacitinib i baricitinib tenen eficàcia similar i, per tant, no es pot establir una preferència per cap dels fàrmacs en termes d'eficàcia. Tot i que dos assaigs de no inferioritat van demostrar superioritat de baricitinib i upadacitinib en comparació amb adalimumab, un tercer assaig de la combinació tofacitinib + MTX no va demostrar superioritat enfront d'adalimumab. Per tant, es va considerar que la rellevància clínica global no tenia prou pes per pronunciar-se a favor d'un o altre grup de FAMM.
- **Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide, 2019⁽³⁾**: es considera que l'ús d'inhibidors de JAK en monoteràpia és una alternativa terapèutica adequada en aquells pacients amb indicació de tractament amb FAMMb o FAMMs. No obstant això, en el moment de la publicació no es disposava de dades d'upadacitinib i no s'aporten dades que permetin pronunciar-se a favor d'un o altre FAMMs.

Informe de posicionament terapèutic

L'informe de posicionament terapèutic de l'AEMPS⁽¹⁾, de 10 de desembre de 2020, en les seves conclusions indica que upadacitinib és una opció vàlida de tractament en pacients amb resposta inadequada o intolerància a FAMMs o a anti-TNF, donada la superioritat enfront de placebo, MTX i adalimumab en termes de remissió de la malaltia i baixa activitat de la malaltia, amb un perfil de seguretat complex que requereix monitorització estreta però que no difereix del d'altres inhibidors de JAK. Es conclou que les dades disponibles actualment són insuficients per establir una superioritat dels inhibidors de JAK enfront d'altres FAMMb, així com diferències d'eficàcia entre els diferents inhibidors de JAK.

Avaluacions per altres organismes**Taula 13. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre upadacitinib en el tractament de l'AR de moderada a greu**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁽¹⁸⁾	Regne Unit	21-02-2020: el tractament amb upadacitinib està recomanat en malaltia activa greu (DAS28 > 5,1) i si la companyia proporciona un descompte acordat en l'esquema d'accés de pacients: <ul style="list-style-type: none"> - Combinació amb MTX com a opció en pacients amb resposta inadequada a tractament intensiu amb una combinació de FMM convencional. - Combinació amb MTX com a opció en pacients amb resposta inadequada a tractament o que no poden rebre altres FMM, incloent-hi un FMMb. - Combinació amb MTX com a opció en pacients amb resposta inadequada a rituximab i com a mínim un FMMb. - Monoteràpia en pacients amb intolerància o contraindicació a MTX. - Es continuarà el tractament si hi ha una resposta moderada mesurada amb els criteris EULAR al cap de 6 mesos d'inici del tractament. Respostes d'intensitat menor suposaran la retirada del tractament.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁽¹⁹⁾	Canadà	04-02-2020: recomanen el reemborsament d'upadacitinib per al seu ús en monoteràpia o en combinació amb MTX o FMMsc per al tractament de pacients adults amb AR activa de moderada a greu, si es donen les premisses següents: <ul style="list-style-type: none"> - Pacients adults amb AR activa de moderada a greu en tractament amb dosis estables de FMM i que presentin resposta inadequada o intolerància a MTX. - Upadacitinib no s'utilitzarà en combinació amb altres FMMb o altres inhibidors de JAK.
Haute Autorité de Santé (HAS) ⁽²⁰⁾	França	22-04-2020: opinió favorable amb reemborsament d'upadacitinib per al tractament de pacients amb AR activa de moderada a greu amb resposta inadequada o intolerància a un o més FMM, tant en monoteràpia com en combinació amb MTX.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	En procés d'avaluació. Es prendrà la decisió entre gener i febrer de 2021.

Annex 2. Llista d'abreviatures

- Ac-APC: anticòs antipèptid citrul·linat
- ACR: American College of Rheumatology
- AR: artritis reumatoide
- EA: esdeveniment advers
- EAG: esdeveniment advers greu
- EULAR: European League Against Rheumatism
- FAMM: fàrmacs modificadors de la malaltia
- FAMMb: fàrmacs modificadors de la malaltia biològics
- FAMMsc: fàrmacs modificadors de la malaltia sintètics convencionals
- FAMMSd: fàrmacs modificadors de la malaltia sintètics dirigits
- FR: factor reumatoide
- ITT: intenció de tractar
- MTX: metotrexat
- PCR: proteïna C reactiva
- PP: per protocol

Bibliografia

1. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en artritis reumatoide [Internet]. 10 de diciembre de 2020. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_21-2020-Rinvoq.pdf?x40558
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79: 685–99.
3. Alejandro BC, Petra F. Guia de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología [Internet]. 2019. Disponible a: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
4. AEMPS. Fitxa tècnica de Rinvoq® [Internet]. [Consulta: 16 de diciembre de 2020]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191404001/FT_1191404001.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). Rinvoq® Assessment Report [Internet]. 18 de diciembre de 2019 [Consulta: 16 de diciembre de 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Food and Drug Administration (FDA). Fitxa tècnica de Rinvoq® [Internet]. [Consulta: 16 de diciembre de 2020]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf.
7. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2503–12.
8. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, 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;71:1788–800.
9. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, 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;393:2303–11.
10. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2513–24.

11. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MEF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator–Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1607–20.
12. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1511–21.
13. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): A placebo-controlled phase IIb/III study. *Revmatol.* 2020;59:3303–13.
14. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, Anić B, Tomšič M, Mazurov V, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab with background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: A subgroup analysis of a phase III randomized controlled trial in Central and Eastern European patient. *Drugs Context.* 2020;9:1–15.
15. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1454–62.
16. AEMPS. Tofacitinib (▼Xeljanz): Nuevas restricciones de uso. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) [Internet]. 5 de novembre de 2019. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf?x54046.
17. CatSalut. Informe d'avaluació de resultats del Tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu quan la resposta als FAMM ha estat inadequada. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.
18. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Upadacitinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis [Internet]. Gener de 2020. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta665/documents/129>
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Upadacitinib (Rinvoq®) - ERC Final Recommendation [Internet]. Febrer de 2020. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0614%20Rinvoq%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20February%206%2C%202020_for%20posting.pdf.
20. Haute Autorité de Santé (HAS). RINVOQ (upadacitinib) [Internet]. 7 de maig de 2020. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/rinvoq_summary_ct18181.pdf
21. CatSalut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Baricitinib i tofacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia ha estat inadequada. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.