

Upadacitinib v léčbě obrovskobuněčné arteritidy – studie SELECT-GCA

Úvod

Obrovskobuněčná arteritida (GCA – giant-cell arteritis) je vaskulitida postihující především velké a středně velké tepny, zejména kraniální větve aorty. Objevuje se téměř výhradně u osob ve věku 50 let a starších, častěji se vyskytuje u žen.

V patogenezi obrovskobuněčné arteritidy se významně uplatňují interleukin-6 (IL-6) a interferon- γ (IFN- γ), které signalizují prostřednictvím dráhy JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription). Tento poznatek vedl k testování inhibitorů JAK, mezi něž patří rovněž upadacitinib (UPA). Upadacitinib je perorálně podávaný, selektivní inhibitor JAK1, který je schválený pro terapii několika imunitně zprostředkovaných zánětlivých onemocnění a má potenciál k blokádě klíčových drah u GCA.

Cíl studie

Cílem studie SELECT-GCA bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost upadacitinibu v porovnání s placebem při současném snižování dávky kortikosteroidů (KS) u pacientů s aktivní GCA.

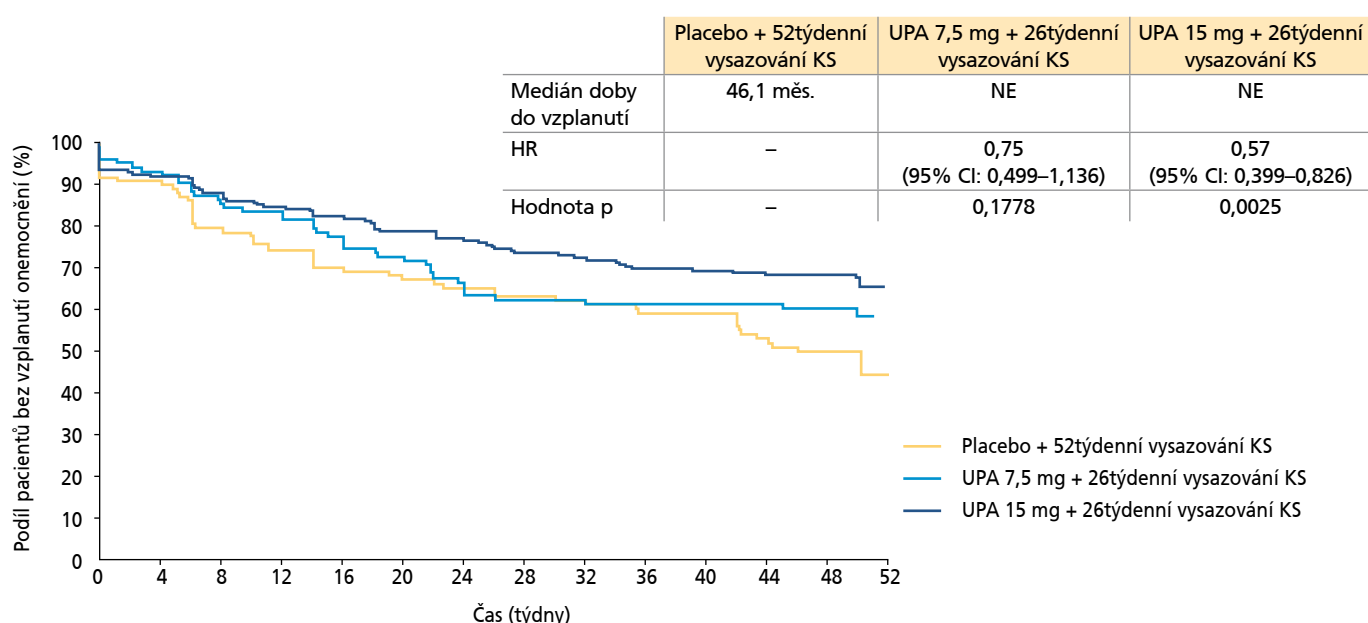
Metodika

Studie SELECT-GCA je multicentrická placebem kontrolovaná studie III. fáze, která zahrnovala dvě 52týdenní části: randomizovanou dvojité zaslepenou léčebnou fázi a následnou fázi extenze. Studie se mohli zúčastnit pacienti ve věku ≥ 50 let s nově diagnostikovanou či recidivující obrovskobuněčnou arteritidou potvrzenou biopsií a. temporalis či zobrazovacími metodami s aktivním onemocněním během 8 týdnů před randomizací. Aktivní GCA byla definována přítomností kraniálních příznaků onemocnění a/nebo polymyalgia rheumatica spolu s hodnotou sedimentace erytrocytů (ESR) > 30 mm/h a/nebo hladinou CRP ≥ 1 mg/dl. Podmínkou pro zařazení byla dále předchozí léčba prednisonem v dávce nejméně 40 mg denně (nebo ekvivalentem), přímo před zařazením museli být pacienti léčeni prednisonem v dávce 20–60 mg denně. Ze studie byli vyloučeni pacienti s předchozí expozicí inhibitorům JAK a pacienti, u nichž došlo ke vzplanutí onemocnění v průběhu léčby inhibitorem IL-6. V rámci studie byli pacienti v poměru 2 : 1 : 1 náhodně přiřazeni k léčbě UPA v dávce 15 mg

či 7,5 mg perorálně 1x denně s postupným vysazováním KS během 26 týdnů, nebo k užívání placeba s postupným vysazováním KS během 52 týdnů. Snižování dávky KS probíhalo nezaslepeně až do dosažení dávky 20 mg denně, poté zaslepeně, přičemž režim snižování dávky KS byl přizpůsoben každému pacientovi na základě počáteční dávky.

Primárním sledovaným ukazatelem byla trvalá remise v 52. týdnu, definovaná absencí známek či příznaků GCA od 12. do 52. týdne při dodržení protokolem specifikovaného postupného vysazení KS. Sekundární (hierarchicky testované) sledované ukazatele zahrnovaly trvalou kompletní remisi (setrvalá remise s normalizací sedimentace a hodnoty CRP od 12. do 52. týdne), výskyt vzplanutí onemocnění, kumulativní expozici KS, výskyt nežádoucích účinků (NÚ) souvisejících s léčbou KS a výsledky hlášené pacienty, včetně skóre dotazníku FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), fyzické složky dotazníku SF-36 a dotazníku odrážejícího celkovou spokojenost s léčbou (TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

obrázek 1 Výskyt vzplanutí onemocnění v průběhu 52 týdnů léčby (Podle 2)



Vysvětlivky

KS – kortikosteroidy; UPA – upadacitinib; NE – nelze odhadnout

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 428 pacientů, z nichž 209 bylo léčeno UPA v dávce 15 mg, 107 UPA v dávce 7,5 mg a 112 užívalo placebo. Výchozí charakteristiky pacientů ve všech ramenech byly podobné: průměrný věk nemocných byl 71–72 let, v souboru převažovaly ženy (69–75 %) a běloši (92–95 %). 68–71 % pacientů mělo nově diagnostikovanou GCA, 29–32 % relabující GCA; průměrné trvání nově diagnostikované GCA bylo 36–40 dní a průměrné trvání relabující GCA bylo 665 dní v ramenech s placebem a UPA 7,5 mg, resp. 999 dní v rameni s UPA 15 mg. Průměrná výchozí hodnota ESR byla 20–22 mm/h, průměrná výchozí hodnota CRP byla 0,23–0,27 mg/dl. 4–7 % pacientů bylo předléčeno tocilizumabem; průměrná dávka KS na začátku studie činila 35 mg denně. 51–62 % pacientů mělo anamnézu polymyalgia rheumatica. Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu, byl vyšší v rameni s placebem (36,6 %) než ve skupině s UPA 7,5 (31,8 %) a s UPA 15 mg (25,8 %), stejně jako podíl nemocných, kteří předčasně ukončili léčbu kvůli výskytu NÚ (20,5 % vs. 16,8 %, resp. 15,3 %) nebo kvůli nedostatečné účinnosti (7,1 % vs. 3,7 %, resp. 3,3 %).

Trvalé remise v 52. týdnu dosáhlo statisticky významně více pacientů v rameni s UPA 15 mg v porovnání s nemocnými v rameni s placebem (46,4 % vs. 29,0 %; $p = 0,002$); podíl pacientů s trvalou remisí v 52. týdnu se v rameni s UPA 7,5 mg a v rameni s placebem signifikantně nelišil (41,1 % vs. 29,0 %). Upadacitinib v dávce 15 mg byl statisticky významně účinnější v porovnání s placebem také z hlediska dosahování trvalé kompletní remise v 52. tý-

dnu (37,1 % vs. 16,1; $p < 0,001$), přičemž vyšší účinnost UPA byla dokumentována v téměř všech předem specifikovaných podskupinách, bez ohledu na věk, pohlaví, typ onemocnění (nově vzniklé vs. recidivující) a výchozí dávku KS.

Celková kumulativní expozice KS v průběhu 52 týdnů byla statisticky významně nižší v rameni s UPA 15 mg než v rameni s placebem (medián expozice 1 615 mg vs. 2 882 mg; $p < 0,001$) a u nemocných, kteří dokončili 52 týdnů studie, byl medián kumulativní dodatečné dávky KS obdržených po protokolem definovaném taperingu 20,0 mg (95% CI: 0,0–40,0) v rameni s UPA 15 mg vs. 512,5 mg (95% CI: 35,0–1 109,0) v rameni s placebem. V rameni s UPA 15 mg byla dále prokázána nižší četnost vzplanutí onemocnění do 52. týdne (obrázek 1) (podíl pacientů s alespoň jedním vzplanutím GCA byl 34,3 % vs. 55,6 %; $p = 0,001$) a naopak vyšší dosahování kompletní remise bez užívání KS (50,2 % vs. 19,6 %; $p < 0,001$). U pacientů v rameni s UPA 15 mg v porovnání s placebem bylo v 52. týdnu zaznamenáno rovněž výraznější zmírnění únavy a zlepšení kvality života; změny skóre TSQM a míry výskytu NÚ souvisejících s léčbou KS adjustované na expozici byly v obou ramenech podobné.

Výskyt NÚ (95,7 % vs. 93,8 %) i závažných NÚ (22,5 % vs. 21,4 %) byl v rameni s UPA 15 mg i v rameni s placebem podobný, naproti tomu výskyt NÚ vedoucích k přerušení léčby (14,8 % vs. 19,6 %) a závažných infekcí (5,7 % vs. 10,7 %) byl vyšší v rameni s placebem. Nejčastějšími NÚ v rameni s UPA 15 mg byly bolesti hlavy (16,3 %), artralgie (13,9 %), hypertenze (13,4 %) a covid-19 (13,4 %).

Co se týká NÚ zvláštního zájmu, v rameni s UPA 15 mg byl pozorován vyšší výskyt elevace kreatininy (2,9 %) a herpes zoster (5,3 %) v porovnání s placebem (0 %, resp. 2,7 %) a UPA 7,5 mg (0 %, resp. 2,8 %); u nemocných léčených UPA 15 mg byly hlášeny dva případy závažného herpes zoster ophthalmicus. V rameni s placebem byly dokumentovány dvě závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), naproti tomu v ramenech s UPA se žádné MACE nevyskytly. Frekvence žilního tromboembolismu byla ve všech ramenech srovnatelná, podobně jako výskyt nemelanomového karcinomu kůže. Také výskyt ostatních malignit byl v ramenech s UPA 15 mg a s placebem srovnatelný, v rameni s UPA 7,5 mg nebyly zaznamenány žádné malignity vyjma nemelanomového karcinomu kůže. Nebyly hlášeny žádné případy aktivní tuberkulózy, lymfomu ani gastrointestinální perforace.

Závěr

Upadacitinib v dávce 15 mg (nikoli však 7,5 mg) s postupným 26týdenním vysazováním kortikosteroidů u pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou prokázal vyšší účinnost než podávání placeba s postupným 52týdenním vysazováním kortikosteroidů, upadacitinib zároveň vykazoval příznivý bezpečnostní profil.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

- 1 Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al.; SELECT-GCA Study Group. A phase 3 trial of upadacitinib for giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2025 Apr 2 [Online ahead of print]
- 2 Merkel P, Penn S, Setty A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with giant cell arteritis (SELECT-GCA): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. 2024 ACR Convergence, abstract 0770.

Komentář ke studii SELECT-GCA a současným trendům v léčbě obrovskobuněčné arteritidy

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. ■ Revmatologický ústav a Klinika revmatologie 1. LF UK, Praha

Obrovskobuněčná arteritida (GCA) je nejčastější formou primární vaskulitidy, postihující převážně starší jedince ve věku 70–80 let, s vyšším výskytem u žen.¹ V kli-

nické praxi rozlišujeme několik forem onemocnění: klasickou temporální arteritidu s kraniálními příznaky, izolované postižení velkých tepen se systémovými symptomy

bez kraniální manifestace a variantu smíšenou.² Přibližně polovina pacientů má projevy revmatické polymyalgie. Základem léčby GCA nadále zůstávají vysoké dávky kortiko-

steroidů. Jejich dlouhodobé podávání však přináší riziko závažných komplikací, zejména u starších pacientů. U nedostatečně odpovědi nebo v případě relapsu je možné léčbu rozšířit o metotrexát nebo tocilizumab, který je doposud jediným biologickým lékem registrovaným k terapii GCA.³

V nedávno publikované studii SELECT-GCA⁴ byla vůbec poprvé prokázána účinnost selektivního inhibitoru JAK1 – upadacitinibu – v randomizovaném placebem kontrolovaném klinickém hodnocení III. fáze. Do studie bylo zařazeno 428 pacientů s GCA (70 % mělo nově diagnostikovanou GCA), kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 : 1 k léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg či 7,5 mg denně, v kombinaci s předem stanoveným 26týdenním režimem snižování dávky kortikosteroidů k vysazení, nebo k užívání placeba. Ve skupině s placebem byla použita redukce kortikosteroidů až do 52. týdne, což znamená, že aktivní ramena byla vystavena náročnějšímu „kortikoidy-šetřícímu“ schématu. Tato strategie navazuje na obdobný design použitý ve studii GiACTA,⁵ která hodnotila účinnost tocilizumabu. I zde byla aktivní léčba kombinována s 26týdenním režimem snižování dávky kortikosteroidů, zatímco ramena s placebem měla buď 26týdenní, nebo 52týdenní schéma redukce. Na rozdíl od SELECT-GCA bylo ve studii GiACTA více pacientů s relabujícím onemocněním (30 % vs. 44 %).

Primárním cílem studie SELECT-GCA byla trvalá remise v 52. týdnů, definovaná jako absence příznaků GCA od 12. do 52. týdne za současného dodržení rychlejšího redukčního schématu podávání kortikosteroidů. Trvalé remise dosáhlo 46 % pacientů léčených upadacitinibem 15 mg denně, ve srovnání s 29 % ve skupině s placebem.⁴ Při nepřímém srovnání dosáhlo trvalé remise ve studii GiACTA 56 % pacientů léčených tocilizumabem v dávce 162 mg týdně a 53 % při podávání tocilizumabu každé 2 týdny.⁵ Naproti tomu nižší dávka upadacitinibu (7,5 mg denně) ve studii SELECT-GCA nebyla k dosažení primárního cíle dostatečně účinná.

Pro upadacitinib v dávce 15 mg byla prokázána statisticky významná superiorita i z hlediska všech klíčových sekundárních cílových parametrů, tj. trvalé kompletní remise (včetně normalizace CRP), času do relapsu, kumulativní dávky kortikosteroidů a ukazatelů hodnocených pacientem.⁴

Ve studii SELECT-GCA nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Výskyt nežádoucích účinků byl ve skupinách s upadacitinibem srovnatelný s placebem, přičemž vyšší výskyt herpes zoster a elevace kreatinkinázy odpovídal dosavadním zkušenostem s inhibitory JAK.⁶ Významné je, že ve skupinách léčených upadacitinibem nebyly zaznamenány žádné závažné kardiovaskulární příhody.

Navzdory pokroku v terapii GCA, ať už pomocí inhibitorů IL-6 nebo nyní i inhibitorů JAK, zůstává řada klíčových otázek nezodpovězena. Stále chybí přesvědčivé důkazy, že biologická léčba skutečně chrání před ischemickými komplikacemi, zejména před ztrátou zraku. Studie SELECT-GCA ani GiACTA nebyly navrženy k posouzení tohoto cíle. Dále není znám vliv výchozí zánětlivé aktivity (např. hodnoty CRP) na léčebnou odpověď – ačkoli část pacientů ve studii SELECT-GCA měla při vstupu normální hodnoty CRP, subanalýza podle zánětlivé aktivity nebyla provedena.

Další nezodpovězenou otázkou zůstává i optimální délka biologické terapie a sekvenční přístup u pacientů s relapsem. Studie SELECT-GCA měla poměrně krátkou dobu sledování a vyšší míru předčasného ukončení (až 37 % ve skupině s placebem), což mohlo být ovlivněno jak pandemií covidu-19, tak i současným schválením tocilizumabu během trvání studie.

Rovněž není zcela zřejmé, zda pacienti s nově diagnostikovanou GCA oproti relabující formě vyžadují odlišný přístup. Ve studii SELECT-GCA byla účinnost upadacitinibu konzistentní napříč těmito podskupinami, a obdobně tříleté výsledky extenze studie GiACTA potvrdily srovnatelnou účinnost tocilizumabu u obou skupin.⁷ Ve studii SELECT-GCA nebyly zjištěny rozdíly ani podle pohlaví, věku či výchozí dávky kortikosteroidů.

Do nedávna nebylo jasné, zda pacienti s izolovaným postižením velkých tepen, konkrétně aorty, odpovídají na biologickou léčbu stejně jako pacienti s kraniální formou nemoci. Ve studiích SELECT-GCA i GiACTA byl podíl pacientů s čistě extrakraniální formou onemocnění nízký nebo nebyl systematicky hodnocen, a z těchto studií tedy nelze vyvodit jednoznačné závěry. Rozsáhlá observační studie na 471 pacientech z reálné praxe však ukázala, že účinnost tocilizumabu byla srovnatelná napříč kraniálními, extrakraniálními i smíšenými formami onemocnění.⁸

Ačkoli oba léky účinně tlumí klinické projevy GCA, jejich vliv na histopatologickou aktivitu zánětu v cévní stěně rovněž zůstává ne zcela objasněn. Nedávná kohortová studie s opakovanými biopsiemi temporální arterie ukázala, že zánětlivý infiltrát může u části pacientů přetrvávat i při klinické remisi.⁹

Přímé srovnání účinnosti inhibitorů IL-6 a JAK zatím není k dispozici, stejně jako údaje o účinnosti inhibitorů JAK u pacientů, u nichž došlo k selhání léčby tocilizumabem. Tyto informace jsou však zásadní pro optimalizaci terapeutického algoritmu, zejména u relabujících nebo refrakterních forem onemocnění.

Vzhledem k vyššímu kardiovaskulárnímu riziku starších pacientů je mimořádně důležité dlouhodobé sledování bezpečnosti inhibitorů JAK.¹⁰ Ve skupinách léčených upadacitinibem sice nebyly zaznamenány závažné kardiovaskulární příhody, ale vzhledem k věkové skladbě a známým rizikům inhibitorů JAK je nezbytné v tomto směru pokračovat v dalším výzkumu.

Studie SELECT-GCA představuje významný milník v terapii GCA a poskytuje důležité důkazy pro zařazení upadacitinibu jako další možnosti s „kortikoidy-šetřícím“ účinkem. Dlouhodobá sledování dat z registrů, komparativní studie a vývoj prediktivních biomarkerů budou klíčem k personalizovanějšímu přístupu v léčbě pacientů s GCA.

Literatura

- Buttgereit F, Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA* 2020;324:993–994.
- Pugh D, Karabayas M, Basu N, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022;7:93.
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.
- Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al; SELECT-GCA Study Group. A phase 3 trial of upadacitinib for giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2025 Apr 2 [Online ahead of print].
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317–28.
- Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20:101–15.
- Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:2915–22.
- Blanco R, Aldasoro V, Maiz O, et al; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group. Tocilizumab in cranial and extracranial giant cell arteritis: a national multicenter study of 471 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2024 Dec 10 [Online ahead of print].
- Ricordi C, Marvisi C, Macchioni P, et al. Does tocilizumab eliminate inflammation in GCA? A cohort study on repeated temporal artery biopsies. *RMD Open* 2024;10:e005132.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316–26.