

# Nová cílená léčba pro ankylozující spondylitidu – upadacitinib: studie SELECT AXIS I

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. Revmatologický ústav, Praha

**Souhrn:** V úvodu publikace jsou diskutovány mechanismy účinku, jakým mohou JAK inhibitory působit u spondyloartritid. Dále jsou uvedeny již provedené studie s JAK inhibitory fáze III klinického zkoušení, které byly úspěšné. Konkrétně jde o tofacitinib a filgotinib. Dále je prezentována studie SELECT AXIS I, která byla v indikaci ankylozující spondylitidy provedena s upadacitinibem. Upadacitinib je JAK inhibitor druhé generace s vysokou selektivitou pro JAK1. Do studie bylo zařazeno 187 pacientů, primárním kritériem bylo dosažení ASAS 40 v týdnu 14, kterého bylo dosaženo v 52 % po upadacitinibu vs. 26 % po placebu ( $p = 0,0003$ ). Efekt byl robustní a prokazatelný již po 2 týdnech léčby. Z dalších sekundárních ukazatelů byly signifikantní BASFI, BASDAI 50 a parciální remise. Klinické hodnocení symptomů bylo podpořeno objektivním průkazem potlačení zánětu při hodnocení MRI SPARCC na páteři i na sakroiliakálních kloubech. Bezpečnost léčby byla relativně velmi dobrá, neobjevily se žádné nové NÚ, které by nebyly známy z dosavadní praxe JAK inhibitorů v indikaci revmatoidní artritidy. Upadacitinib a další JAK inhibitory mohou představovat výhodnou alternativu léčby axiálních spondyloartritid. Komparativní výhody oproti biologické léčbě je potenciálně možné vidět v perorální aplikaci a krátkém biologickém poločase.

**Klíčová slova:** JAK inhibitory, spondyloartritidy, terapie

Axiální spondyloartritida (ax SpA) je chronické progresivní zánětlivé revmatické onemocnění postihující páteř, kořenové klouby, periferní klouby, šlachové úpony a často se též vyskytují tzv. extraartikulární příznaky, jako jsou akutní přední uveitida, psoriáza a idiopatické střevní záněty (IBD). Onemocnění vyvolává výraznou disability, zhoršení kvality života a zkracuje také život svých nositelů [1]. V současné době rozlišujeme dvě formy ax SpA, a to radiografickou, u které je průkazná rentgenová sakroilitida, a non-radiografickou, kde není přítomna rentgenově průkazná sakroilitida, ale kde pacienti splňují kritéria pro tuto formu onemocnění [2].

Na rozdíl od revmatoidní artritidy (RA) nejsou u AS, s výjimkou sulfasalazinu u periferních forem, konvenční syntetické léky účinné. Proto zavedení anti-TNF preparátů do léčby ankylozující spondylitidy (AS) přineslo významnou revoluci v léčbě tohoto onemocnění [3]. Po dlouhé neúspěšné snaze o zavedení dalších biologických léků byla prokázána účinnost IL-17 blokátorů u ax SpA [4, 5]. Nicméně uvedené biologické léky mají stále své limity. Především není dosaženo cíle léčby u 30–40 % pacientů, u části pacientů dochází k postupné ztrátě účinku, navíc biologická léčba vyžaduje parenterální aplikaci a je stále relativně nákladná. Proto pokračuje snaha farmaceutických firem o syntézu zcela nových léků.

Výrazem této snahy může být syntéza JAK inhibitorů, prvních cílených chorobu modifikujících léků, které je možno podávat perorálně. Jedná se o malé chemické molekuly, které pronikají do buňky a působí intracelulárně na rozdíl od biologických léků, které působí extracelulárně nebo na povrchu buněk. Potenciální indikací JAK inhibitoru může být i axiální spondyloartritida [6].

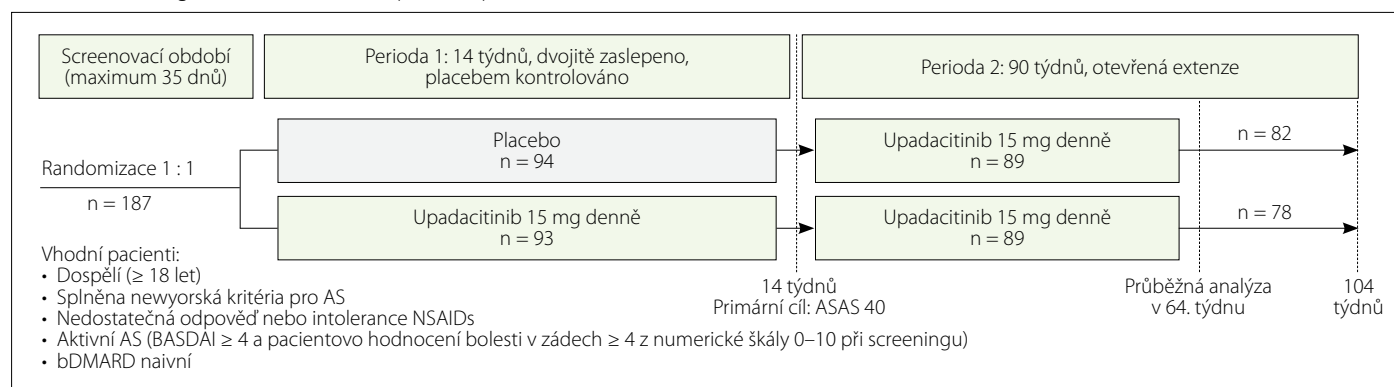
## Mechanismus účinku upadacitinibu u axiální SpA

Etiologie SpA je komplexní, když dochází k interakci zevních a genetických faktorů, což vede k chronické, zánětlivé odpovědi, která

zahrnuje faktory jak vrozené, tak adaptivní imunity. Velmi důležitá je úloha osy IL-23/IL-17. IL-23 přispívá k diferenciaci T buněk, které sekretují IL-17, IL-22 a TNF $\alpha$  [7].

JAK a STAT jsou centrální signální transduktéry pro velké množství prozánětlivých cytokinů (např. IL-2, IL-7, IL-12 a IL-23), které mají zásadní význam pro indukci SpA. Skupina intracelulárních tyrosinkináz sestává z JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2, které interagují s molekulami STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 a STAT6. Například IL-23 signál přenáší kombinace JAK2 a TYK2 prostřednictvím STAT3 a v menší míře i STAT4 do jádra, kde dochází k expresi prozánětlivých molekul. IL-17 produkce je především JAK2 dependentní, zatímco IL-22 produkce pak na kombinaci TYK2 a JAK2 [8]. Po vazbě cytokinu na buněčný receptor na buněčném povrchu dochází k autofosforylaci JAK a fosforylaci partnera v dimeru. Takto aktivovaný JAK dále fosforyluje intracelulární část receptoru a vytváří úchytné místo pro molekuly STAT. Dimery STAT pak migrují do buněčného jádra a různými kombinacemi JAK/TYK. JAK cesty tedy představují atraktivní cíl pro cílené léky také u spondyloartritid. JAK inhibitory mají různý stupeň selektivity. Tofacitinib je inhibitor JAK1, JAK3, baricitinib JAK1, JAK2, filgotinib a upadacitinib jsou pak selektivní inhibitory JAK1. Všechny výše zmíněné JAK inhibitory prokázaly chorobu modifikující vlastnosti u RA a byly v této indikaci registrovány [9–12].

Upadacitinib je vysoce selektivní inhibitor JAK1, který byl již cíleně vyvinut na základě hypotézy, že prozánětlivý potenciál JAK1 je nejvyšší. V dávce 15 mg denně byl upadacitinib v přímé srovnávací randomizované, kontrolované studii účinnější než adalimumab v indikaci RA [13]. Na základě úspěšných studií s upadacitinibem na experimentálních modelech spondyloartritidy pak byly zahájeny studie u ankylozující spondylitidy, ale i u širšího spektra chronických zánětlivých onemocnění.

**Obrázek 1** Design studie a účastníci. Upraveno podle [6].

## Studie SELECT AXIS I

### Design studie

Studie SELECT AXIS I byla multicentrická, randomizovaná, dvojslepá studie, placebem kontrolovaná v paralelním uspořádání, která byla označena jako studie fáze II/III a dále jako studie ve dvou studijních obdobích [6].

### Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, kteří splňovali newyorská kritéria pro AS, přičemž rentgenové hodnocení sakroiliitidy bylo provedeno centrálně. Aktivita choroby byla stanovena jako BASDAI ≥ 4 a pacientovo hodnocení bolesti ≥ 4 na dvou návštěvách bazálně. Pacienti museli mít také nedostatečnou odpověď na dvě nesteroidní antirevmatika (NSA) anebo jejich netoleranci. Pokud pacienti používali syntetická choroba modifikující léčiva ve stabilní dávce, bylo možné v léčbě pokračovat. Jednalo se o naivní pacienty, kteří nebyli v minulosti léčeni žádnou biologickou ani cílenou léčbou. Dále nebyli zařazováni pacienti s totální ankylozou páteře.

### Terapie

V první, dvojslepé fázi pacienti užívali 15 mg denně upadacitinibu nebo placebo celkem 14 týdnů. V druhé periodě se jednalo již o otevřenou část, která trvala 90 týdnů (obr. 1), a při ní všichni pacienti užívali 15 mg upadacitinibu denně.

### Hodnocené ukazatele

Primárním ukazatelem účinnosti bylo ASAS 40 v týdnu 14 a kromě toho byla zařazena celá řada sekundárních ukazatelů (ASDAS, BASDAI 50, ASQoL, BASFI, BASMI, MASES, WPAI, ASAS Health Index, ASAS 20 v týdnu 14 a změna od začátku na MRI SPARCC). Dalšími prespecifikovanými činnostními ukazateli bylo ASDAS inaktivní skóre a ASDAS velké zlepšení.

### Výsledky

Do studie bylo screenováno 395 pacientů, z nichž finálně bylo do studie zařazeno 187. Léčbu v týdnu 14 ukončilo 95 % pacientů v placebové skupině a 96 % ve skupině s upadacitinibem. Průměrný věk pacientů byl 45,4 roku (SD ± 12,5), trvání od začátku choroby 14,4 roku (SD ± 10,8) a průměrné trvání od diagnózy 6,9 roku. Většina pacientů byli muži (71 %) a 76 % byli HLA B27 pozitivní. Charakteristika pacientů je v tab. 1.

**Tabulka 1** Základní charakteristika pacientů. Upraveno podle [6].

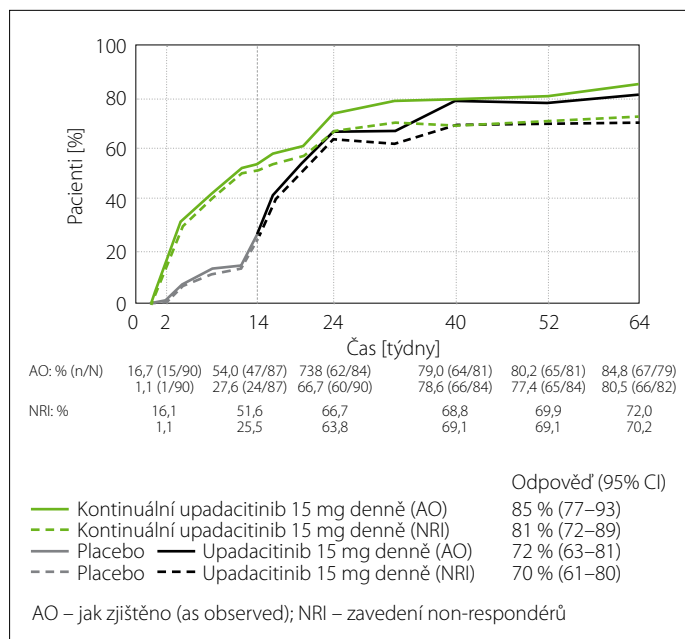
Charakteristika	Placebo (n = 94)	Upadacitinib 15 mg denně (n = 93)
Muži – n (%)	69 (73)	63 (68)
Věk – roky, průměr (SD)	43,7 (12,1)	47,0 (12,8)
Trvání AS symptomů – roky, průměr (SD)	14,0 (9,9)	14,8 (11,6)
HLA-B27 pozitivita – n (%)	73 (78)	70 (75)
hsCRP [mg/l] – průměr (SD)	11,7 (11,1)	9,6 (12,6)
BASDAI – průměr (SD)	6,5 (1,6)	6,3 (1,8)
ASDAS – průměr (SD)	3,7 (0,7)	3,5 (0,8)
Bolest v zádech – průměr (SD)	6,7 (1,8)	6,8 (1,8)
Pacientovo globální hodnocení trvání onemocnění	6,8 (1,7)	6,6 (1,8)
Současné používání NSA	81 (86 %)	71 (76 %)
Současné používání csDMARD	17 (18 %)	13 (14 %)

Studie byla pozitivní, když primární kritérium ASAS 40 bylo dosaženo v týdnu 14 ve skupině s upadacitinibem proti placebo u 48 (52 %) z 93 pacientů vs. 24 (26 %) z 94 pacientů ( $p = 0,0003$ ) s rozdílem v léčbě 26 % (obr. 2). Signifikantní rozdíl v upadacitinibu proti placebo byl průkazný již od 2. týdne a tento rozdíl zůstal významný až do konce sledování ve 14. týdnu. Změna ASDAS od začátku do týdne 14 pro upadacitinib vs. placebo byla  $-1,45$  (95% CI:  $-1,62$  až  $-1,28$ ) vs.  $-0,54$  ( $-0,71$  až  $-0,37$ ). Z dalších sekundárních ukazatelů byly zjištěny signifikantní změny upadacitinibu proti placebo u BASFI, BASDAI 50 (45 vs. 23 %) a parciální remise (19 vs. 1 %). I další sekundární ukazatele byly příznivě ovlivněny upadacitinibem oproti placebo, ale rozdíly již nebyly signifikantní.

Kromě vícečetného hodnocení subjektivních ukazatelů bylo provedeno i objektivní vyhodnocení protizánětlivého účinku pomocí SPARCC MRI. Při hodnocení SPARCC MRI změn od začátku léčby v týdnu 14 bylo SPARCC MRI skóre páteře  $-6,93$  (95% CI:  $-8,58$  až  $-5,28$ ) vs.  $-0,22$  ( $-2,01$  až  $1,57$ ) po upadacitinibu a změna ve SPARCC MRI skóre sakroiliakálních kloubů  $-3,91$  ( $-5,05$  až  $-2,77$ ) pro upadacitinib a  $-3,69$  ( $-5,31$  až  $-2,08$ ) po placebo (obr. 3).

Proporce pacientů, kteří docílili ASDAS nízké aktivity, byla 49 vs. 11 % (rozdíl v léčbě 39 %: 95% CI: 27–51), ASDAS inaktivní nemoc pak 16 vs. 0 %, rozdíl v léčbě 16 % [9–24].

**Obrázek 2** Primární kritérium ASAS 40 – výsledky za 12 měsíců. Upraveno podle [6].



**Nežádoucí účinky**

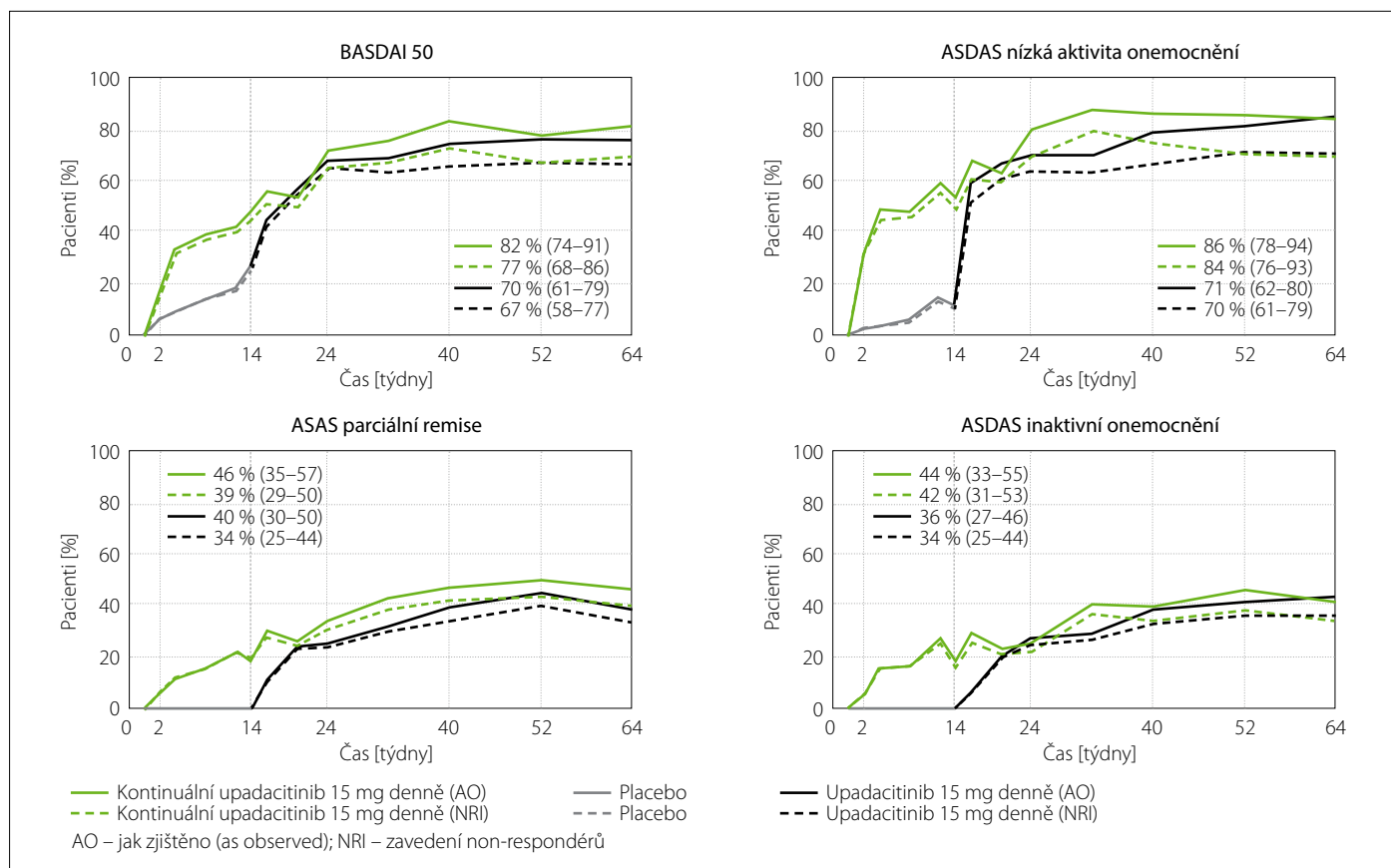
V průběhu dvojslepé fáze studie se nevyskytly závažné infekce, herpes zoster, malignity, venózní trombózy, plicní embolie ani žádná úmrtí. Četnost pacientů s nežádoucími účinky (NÚ) byla vyšší ve skupině s upadacitinibem než placebem (62 vs. 55 %).

Ve skupině léčené upadacitinibem se vyskytl jeden NÚ označený jako závažný, ale neměl vztah k podávanému léku (zhoršení spondylózy). Četnost pacientů s NÚ vedoucími k přerušení léčby se nelišila ve skupině upadacitinibu proti placebu (2 vs. 3 %). Nejčastějším NÚ ve skupině léčené upadacitinibem bylo zvýšení CK (9 %) oproti placebu (2 %). Všichni pacienti byli asymptomatictí s elevací CK méně než 4x nad normu. Většina z těchto NÚ byla reverzibilní, bez nutnosti přerušit léčbu. Jeden pacient ve skupině léčené upadacitinibem vyvinul neutropenii 2. stupně. Elevace jaterních testů byla častější ve skupině léčené upadacitinibem oproti placebu (5 vs. 2 %). Nebyl pozorován žádný rozdíl mezi skupinami v hodnotách hemoglobinu do týdne 14. Ve skupině léčené upadacitinibem bylo zjištěno častěji zvýšení LDL-cholesterolu, ale i HDL-cholesterolu, takže aterogenní index se neměnil.

**Diskuze**

Studie SELECT AXIS prokázala velmi dobrou účinnost při léčbě AS, když relativně přísné kritérium ASAS 40 bylo splněno oproti placebu v týdnu 14 (52 vs. 26 %). Signifikantní rozdíl mezi upadacitinibem a placebem byl průkazný již ve 2. týdnu a přetrvával do konce placebem kontrovaného období v týdnu 14. Kromě primárního ukazatele ASAS 40 byly zjištěny signifikantní rozdíly v několika dalších sekundárních ukazatelích (BASDAI 50, ASDAS, ASAS parciální remise, BASFI) a v MRI ukazatelích (SPARCC MRI páteře). Další sekundární ukazatele také ukázaly numerické zlepšení oproti placebu, které ale nebylo signifikantní (ASQoL, BASMI, MASES).

**Obrázek 3** Sekundární kritéria (BASDAI 50, ASDAS nízká aktivita onemocnění, ASAS parciální remise, ASDAS inaktivní nemoc) – výsledky za 12 měsíců. Upraveno podle [6].



V současné době se i u spondyloartritid prosazuje koncept léčby k cíli a jako nejvhodnější ukazatel v tomto kontextu se jeví ASDAS, kde se pro stav nízké aktivity navrhuje hodnota ASDAS < 2,1 a pro stav inaktivní nemoci či remise hodnota ASDAS < 1,3. Stav nízké aktivity bylo po upadacitinibu dosaženo u 50 % pacientů, přičemž rozdíl oproti placebu byl 39 %.

Je také důležité, že ukazatele hodnotící klinické symptomy a příznaky byly v souladu s objektivními ukazateli zánětu, konkrétně s MRI páteře a SI kloubů.

Výsledky studie SELECT AXIS potvrzují i výsledky dalších studií s JAK inhibitory v indikaci AS, a to konkrétně s tofacitinibem a filgotinibem [14, 15].

Tolerance upadacitinibu byla ve studii SELECT AXIS velmi dobrá a nelišila se od placeba a nepřinesla žádné nové signály, které by nebyly známy ze studií fáze III u RA. Větší proporce pacientů léčená upadacitinibem měla jako NÚ zvýšení CK, které ale bylo mírné a reverzibilní bez nutného přerušování léčby. Ve 2 předcházejících studiích s JAK inhibitory se zvýšení CK také objevilo, takže budou nutné další studie k objasnění [14, 15]. Je však nutné konstatovat, že z hlediska sledování bezpečnosti má studie SELECT AXIS výrazné limitace, jednak pro relativně malý počet pacientů, jednak pro krátkou dobu sledování.

V obecné rovině lze ale říci, že data o bezpečnosti JAK inhibitorů ve studiích a spondyloartritid jsou omezená a při pohledu na bezpečnostní profil JAK inhibitorů se více používají data ze studií a klinické praxe JAK inhibitorů u RA, kde jsou již k dispozici data z registrů a otevřených fází studií až do délky 8,5 roku [16]. Teoreticky je ale možné, že u některých specifických subsetů SpA je nutné další data ještě získávat (např. uveitidy, IBD, psoriáza).

Monitorování bezpečnosti JAK inhibitorů je nutné, protože signalizace JAK/STAT má pleiotropní charakter včetně role v hematopoéze a obranyschopnosti hostitele. V obecné rovině lze říci, že bezpečnostní profil JAK inhibitorů je dobrý a obdobný jednak mezi různými JAK inhibitory, jednak se v zásadě neliší oproti biologickým DMARD. Výskyt nezávažných infekcí po aplikaci JAK inhibitorů je jen mírně zvýšený oproti placebu. Výskyt závažných infekcí se pohybuje mezi 2,5–3,8 na 100 pacientoroků, což je obdobné jako u bDMARD [16]. Výskyt oportunních infekcí byl velmi nízký, výskyt tuberkulózy raritní, nicméně se stále doporučuje před léčbou JAK inhibitory testy na vyloučení latentní TBC provádět. Zvýšené riziko infekce herpes zoster se vyskytuje u celé skupiny JAK inhibitorů. Udává se incidence 3,1/100 pacientoroků a výskyt závažnější a diseminované formy asi v 8 % [16]. Společným rizikovým faktorem infekce je vyšší věk a etnický původ, když výskyt infekce herpes zoster je vyšší v asijské populaci. Doporučuje se proto očkování proti herpes zoster před zahájením léčby JAK inhibitory, a to především u seniorů.

Výskyt závažných kardiovaskulárních komplikací někdy označovaných jako MACE (major cardiovascular events) nebyl ve studiích s JAK inhibitory zaznamenán. Nicméně je stále diskutováno riziko vzniku hluboké žilní trombózy (DVT) a plicního embolismu (PE) po aplikaci JAK inhibitorů. Celkově je nutné uvést, že pacienti se

zánětlivými revmatickými nemocemi mají zvýšené riziko DVT a PE. Metaanalýza 30 randomizovaných, kontrolovaných studií s JAK inhibitory sice neprokázala signifikantní zvýšení rizika DVT a PE, nicméně regulační agentury (EMA, FDA) nařídily uvést zvýšené riziko VDT a PE do SPC tofacitinibu a nedoporučit léčbu u pacientů nad 65 let [17]. Nicméně nová metaanalýza WHO z globální databáze P (Vigibase) prokázala 2,3–3,4krát zvýšené riziko při léčbě tofacitinibem a baricitinibem v Evropě [18]. Recentní *post hoc* analýza studií s tofacitinibem u RA, psoritické artritidy a psoriázy z vývojového programu tofacitinibu nepotvrdila zvýšené riziko tofacitinibu proti anti-TNF, ale potvrdila zvýšené riziko u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem na začátku studie [19]. Zdáli je riziko DVT a PE odlišné u různých JAK inhibitorů a v různých indikacích, není zatím jasné. Také není objasněno, jakou roli hraje při výskytu DVT a PE stupeň selektivity JAK inhibitoru. Lze do jisté míry spekulovat, že riziko DVT a PE může být u SpA nižší než u RA, to z důvodu, že známé rizikové faktory DVT a PE, tzn. vyšší věk a vyšší dávky glukokortikoidů hrají v populaci pacientů s SpA menší roli než u RA.

Při léčbě JAK inhibitory se vyskytuje řada laboratorních odchylek. Byly zaznamenány přechodné poklesy hemoglobinu, lymfocytů a krevních destiček na začátku léčby, přičemž léčba nemusela být většinou přerušována. Obvyklými laboratorními odchylkami jsou i elevace transamináz a HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu, přičemž ale aterogenní index se nemění.

JAK inhibitory vykazovaly ve zvířecích modelech teratogenní potenciál, a proto jsou kontraindikovány během těhotenství a kojení. Zatím se neobjevily zprávy o vyšším výskytu lymfomů či solidních nádorů.

Při monitorování bezpečnosti léčby JAK inhibitory lze tedy doporučit sledovat pečlivě výskyt závažných infekcí, herpes zoster, DVT a PE, změny krevních buněk a lipidového metabolismu.

Dosavadní studie a také studie SELECT 1 však mají i své limitace. První z nich je, že byly všechny provedeny na biologickou léčbu naivních pacientů. Velmi důležitá bude evidence o účinnosti JAK inhibitorů u TNF a IL-17 selhávajících pacientů. Velmi důležité budou i přímé srovnávací (head to head) studie proti stávajícím biologickým lékům registrovaným u SpA. Další data jsou potřebná o vlivu JAK inhibice na asociované projevy a komorbidity u SpA (např. uveitidy, Crohnovu nemoc atd.). Bude se také sledovat vliv JAK inhibitorů na strukturální progresi u SpA. Všechna výše zmíněná data pak budou přispívat k definici pozice JAK inhibitorů v algoritmu léčby i širšího spektra SpA.

### Závěr

Již dnes lze ale konstatovat, že JAK inhibitory mohou být lékem volby u nemocných s kontraindikacemi biologické léčby (např. demyelinizace u anti-TNF). Výhodou může být perorální podávání a krátký biologický poločas.

*Práce byla podpořena projektem koncepčního rozvoje MZ ČR výzkumné organizace 00023728 Revmatologický ústav Praha.*

*Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)*