

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en artritis reumatoide

IPT, 21/2020. V1

Fecha de publicación: 10 de diciembre de 2020¹

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, la cual conduce a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. La sintomatología típica consiste en dolor, tumefacción, cansancio, sensación de malestar, fiebre ligera, pérdida de peso y rigidez articular, y si se deja sin tratamiento la enfermedad tiende a la limitación funcional de las articulaciones afectadas. Pueden aparecer también manifestaciones extra-articulares (anorexia, nódulos subcutáneos, serositis o vasculitis) (1). Las personas con AR pueden presentar otras enfermedades asociadas como: las cardiovasculares, hipertensión, osteoporosis, y diabetes.

La AR es una enfermedad de distribución universal, con una prevalencia mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1). La incidencia anual observada es de 36/100.000 en mujeres y de 14/100.000 en varones (2). Según los datos epidemiológicos disponibles en España, la prevalencia es del 0,5%, situándose los valores por sexos en 0,6% para las mujeres y en 0,2% para los varones. La incidencia anual de AR es de 8,3/100.000, siendo 11,3/100.000 para las mujeres y 5,2/100.000 para los varones (2).

La AR representa un problema de salud relevante tanto para el propio paciente como para la sociedad y el Sistema Nacional de Salud, ya que es responsable de hasta un 5% de las incapacidades laborales en España (3). La AR requiere de un abordaje por equipos multidisciplinares de salud, que evalúe la asistencia psicosocial e intervenciones específicas (4).

Dada la complejidad de la AR, se recomienda un abordaje multidisciplinar orientado a una rápida instauración del tratamiento para reducir la discapacidad y morbilidad de la enfermedad (5, 6).

La estrategia de tratamiento actual tiene como objetivo conseguir la remisión clínica de la enfermedad o, en su defecto, la mínima actividad clínica posible, utilizando un índice validado de seguimiento de la enfermedad y realizando visitas frecuentes hasta alcanzar este objetivo (5, 6).

El abordaje farmacológico inicial debe ir dirigido al control de la sintomatología. Se recomienda empezar el tratamiento precoz con FAME, incluso en algunos pacientes con artritis indiferenciada con alta sospecha de evolución a AR (5). En caso de utilizar corticoides, siempre debe ser en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME).

Los FAME son fármacos con diferentes mecanismos de acción y acción relativamente lenta que se utilizan en la AR para reducir la inflamación, aliviar los síntomas como el dolor y evitar la progresión del daño estructural. Los FAME se dividen en tres grupos: FAME convencionales sintéticos FAMEcs (metotrexato [MTX], leflunomida,

hidroxicloroquina, sulfasalazina); FAME sintéticos dirigidos (inhibidores de las quinasas de Janus [JAK], como tofacitinib y baricitinib); y FAME biológicos (inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF [adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab], bloqueadores de la activación de los linfocitos T [abatacept], anti-CD20 [rituximab], anti-IL*6 [tocilizumab, sarilumab] (7).

De los FAMEcs, MTX sigue siendo el fármaco de elección. En pacientes que fracasan a MTX en monoterapia, se recomienda utilizar otro FAME convencional en terapia secuencial o en terapia combinada o bien añadir un biológico o un FAME sintético dirigido, todo ello atendiendo a las características del paciente y/o presencia de factores de mal pronóstico (5).

UPADACITINIB (RINVOQ®)

Upadacitinib está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más FAME. Se puede administrar upadacitinib en monoterapia o en combinación con MTX (8).

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos. Upadacitinib está disponible en comprimidos de liberación prolongada, que no se deben partir, triturar o masticar.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años, o con insuficiencia renal leve o moderada. Tampoco es necesario el ajuste en insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B).

Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, pues los datos disponibles son muy limitados. No se dispone de datos en población pediátrica.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), pacientes con tuberculosis activa o infecciones graves y activas (incluyendo infecciones localizadas), así como en el embarazo o durante la lactancia.

Farmacología (8)

Upadacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas Janus (JAK), enzimas que transducen señales intracelulares involucradas en una amplia gama de procesos celulares como la inflamación, la hematopoyesis y la función inmune. Upadacitinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune.

Eficacia (8, 9)

La eficacia de upadacitinib se evaluó en cinco estudios fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble-ciego. Dos de ellos controlados con placebo (SELECT-NEXT y SELECT-BEYOND), dos con MTX como comparador activo (SELECT-EARLY y SELECT-MONOTHERAPY), y un último estudio (SELECT-COMPARE) que utilizó adalimumab como comparador activo, además de un brazo con placebo. En todos ellos se estudiaron dos dosis de upadacitinib 15 mg y 30 mg diarios (excepto en el SELECT-COMPARE, en el que solamente se estudió la dosis de 15 mg).

De acuerdo con los criterios de inclusión, comunes para los 5 estudios, los pacientes debían tener AR con actividad moderada-grave según los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR)/ Liga Europea frente al Reumatismo (EULAR) 2010 y presentar al menos 6 articulaciones dolorosas, 6 articulaciones inflamadas y evidencia de inflamación sistémica basada en la elevación de la PCR al inicio del estudio.

Todos los estudios valoraron la eficacia en el tratamiento de signos y síntomas (ACR, DAS [Disease Activity Score]-28) y la función física ([HAQ [Health Assessment Quality]-DI]). Algunos

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de marzo de 2020.

*Antiinflamatorios no esteroideos

**Interleuquina

añadieron una valoración radiográfica del daño estructural (mTSS [modified total Sharp score]) y la actividad clínica (CDAI [Clinical Disease Activity Index]). Otras variables de calidad de vida incluidas en algunos de los estudios fueron: valoración del componente físico y mental con la encuesta de salud SF-36 (*Short Form Health Survey*, SF-36) y grado de fatiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*, FACIT-F). Las características principales del diseño de estos estudios se resumen en la tabla 1.

En los cinco estudios el objetivo fue demostrar la superioridad de upadacitinib frente a placebo y MTX. En el caso del estudio SELECT-COMPARE, que empleaba además adalimumab como comparador activo, se pretendía demostrar la no inferioridad y la superioridad de upadacitinib frente a este comparador (10). La aleatorización fue 1:1:1, excepto en el estudio SELECT-COMPARE, que fue 2:2:1. En cuanto a la duración, dos de ellos tuvieron una duración de 48 semanas (SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE). Los demás 12, 14 y 24 semanas (SELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY y SELECT-BEYOND, respectivamente). Además, todos incluyeron extensiones a largo plazo de hasta 5 años.

Con respecto a tratamientos previos, la población incluida en cada estudio tenía las siguientes características:

-SELECT-EARLY: pacientes naïve a MTX.

-SELECT-MONOTHERAPY (11): pacientes con respuesta inadecuada a MTX.

-SELECT-NEXT (12): pacientes con respuesta inadecuada a FAMEcs (un 60% a MTX, un 20,5% a MTX + otro FAME convencional, y un 19% a FAME distinto a MTX); se permitió la inclusión de hasta un 20% de pacientes que también habían sido tratados con un FAME biológico, siempre que hubiese sido por un tiempo inferior a 3 meses o finalizado por intolerancia, pero no por fracaso al FAMEb. Estos pacientes se trataban de manera concomitante con FAMEcs.

-SELECT-COMPARE (10): pacientes con respuesta inadecuada a MTX; se permitió la inclusión de hasta un 20% de pacientes que también podían haber sido tratados previamente con al menos un FAME biológico (excepto adalimumab), siempre que hubiese sido un tiempo inferior a 3 meses o finalizado por intolerancia, pero no hubiese fracasado al FAMEb. Estos pacientes se trataban de manera concomitante con MTX.

-SELECT-BEYOND (13): pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes al menos a un FAME biológico. Estos pacientes se trataban de manera concomitante con FAMEcs. En este estudio la falta de eficacia a ≥ 1 FAME biológico fue aproximadamente de un 90% de los pacientes.

Resultados

Considerando los cinco estudios, se incluyeron un total de 4.384 pacientes con una media de edad de 54,8 años, siendo la mayoría (80%) mujeres. En la inclusión, la media en el índice DAS28 era de 5,8 y un 75,2% de los pacientes eran anti-CCP positivos.

Si bien en todos los estudios se estudiaron dosis de 15 y 30 mg excepto en SELECT-COMPARE donde únicamente se estudio la de 15 mg. Al ser la eficacia de ambas dosis similar, únicamente se muestran los resultados de la dosis autorizada (15 mg).

Respuesta clínica

En conjunto, todos los estudios alcanzaron los objetivos primarios y secundarios establecidos. En ellos, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzó una baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR \leq 3,2) y remisión clínica (DAS28-PCR $<$ 2,6) en comparación con placebo, MTX o adalimumab. En el estudio SELECT-COMPARE, se alcanzaron tasas significativamente más altas de baja actividad y remisión de la enfermedad desde la semana 12, en comparación con

adalimumab. En este estudio, además, upacitinib mostró una eficacia superior que adalimumab en el porcentaje de pacientes que alcanzaron un ACR50 (10).

En general, tanto las tasas de baja actividad de la enfermedad como de remisión clínica fueron consistentes en todas las poblaciones, independientemente del índice compuesto de actividad de la enfermedad utilizado con o sin MTX.

En cuanto a los criterios de mejoría ACR, en todos los estudios más pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron ACR20, ACR50 y ACR70 a las 12 semanas, en comparación con placebo, MTX o adalimumab. El tiempo hasta el inicio de la eficacia fue rápido en todas las medidas, principalmente para ACR20, que se pudo observar ya en la primera semana de tratamiento. Se observaron tasas de respuesta duraderas (con o sin MTX), con ACR20/50/70 y tasas de baja actividad de la enfermedad y remisión clínica mantenidas durante al menos un año. Los principales resultados de eficacia se resumen en la tabla 2.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg, solo o en combinación con FAMEcs, supuso mejoría en los componentes individuales de ACR, incluidos el recuento de articulaciones inflamadas, evaluaciones globales de pacientes y médicos, cuestionario HAQ-DI, evaluación del dolor y valor de la PCR.

Respuesta radiológica

El tratamiento con upadacitinib 15 mg supuso una inhibición de la progresión del daño estructural articular significativamente mayor en comparación con placebo en combinación con MTX en el estudio SELECT-COMPARE y como monoterapia en comparación con MTX en el estudio SELECT-EARLY. La proporción de pacientes sin progresión radiológica (mTTS \leq 0) fue significativamente mayor con upadacitinib en ambos estudios. Los resultados se encuentran resumidos en la tabla 3.

Función física y otras variables

Upadacitinib, solo o en combinación con FAMEcs mostró una mejoría significativa en la función física medida por el cuestionario HAQ-DI en comparación con todos los comparadores. En los estudios SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT y SELECT-COMPARE, el tratamiento con upadacitinib logró una mejoría significativa en la duración media de la rigidez articular matutina comparado con placebo o MTX. Con respecto a la calidad de vida, los pacientes tratados con upadacitinib notificaron mejorías en la calidad de vida (medida con el cuestionario SF-36) y en fatiga (medida con la escala de FACIT-F). Los resultados están resumidos en la tabla 4.

Tabla 1. Resumen del diseño de los estudios pivotaes (6)

Nombre	Población (n)	Brazos de tratamiento	Resumen principales medidas de resultado
SELECT-EARLY	MTX-naive (947)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 24 Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) ACR50 Progresión radiológica (mTSS) Función física (HAQ-DI) SF-36
SELECT-MONOT.	MTX-RI (648)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 14 Remisión clínica (DAS28-PCR) ACR20 Función física (HAQ-DI) SF-36 Rigidez articular matutina
SELECT-NEXT	FAMEc-RI (661)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Placebo <p>Tratamiento concomitante con FAMEcs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12 Remisión clínica (DAS28-PCR) ACR20 Función física (HAQ-DI) SF-36 CDAI Rigidez articular matutina FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-RI (1,629)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Placebo Adalimumab 40 mg <p>Tratamiento concomitante con MTX.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 12 Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) ACR20 Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) vs adalimumab Progresión radiológica (mTSS) Función física (HAQ-DI) SF-36 CDAI Rigidez articular matutina FACIT-F
SELECT-BEYOND	FAMEb-RI (499)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Placebo <p>Tratamiento concomitante con FAMEcs</p>	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12 ACR20 Función física (HAQ-DI) SF-36

Abreviaturas: ACR20 (o 50) = mejoría $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$) según el American College of Rheumatology; CDAI= índice de actividad clínica; PCR= proteína C reactiva; DAS-28= escala de actividad de la enfermedad; FACIT-F= evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga; FAMEcs= fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos; FAMEb= fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; HAQ-DI= índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; mTSS= índice total de Sharp modificado; RI= respuesta inadecuada; SF-36= encuesta de salud SF-36

Tabla 2. Resumen de resultados de los estudios pivotaes

Ensayo	SELECT-EARLY		SELECT-MONOT.		SELECT-NEXT		SELECT-COMPARE			SELECT-BEYOND	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
LDA DAS28-PCR$\leq 3,2$ (% pacientes)											
12a-14b	28	53 g	19	45 e	17	48 e	14	45 e,h	29	14	43 e
24c-26d	32	60 f					18	55 g,h	39		
48	39	59 g						50 h	35		
CR DAS28-PCR$< 2,6$ (% pacientes)											
12a-14b	14	36 g	8	28 e	10	31 e	6	29 e,h	18	9	29 g
24c-26d	18	48 e					9	41 g,h	27		
48	29	49 g						38 i	28		
ACR20 (% pacientes)											
12a-14b	54	76 g	41	68 e	36	64 e	36	71 e,j	63	28	65 e
24c-26d	59	79 g					36	67 g,i	57		
48	57	74 g						65	54		
ACR50 (% pacientes)											
12a-14b	28	52 g	15	42 g	15	38 g	15	45 g,h	29	12	34 g
24c-26d	33	60 e					21	54 g,h	42		
48	43	63 g						49 i	40		
ACR70 (% pacientes)											
12a-14b	14	32 g	3	23 g	6	21 g	5	25 g,h	13	7	12
24c-26d	18	44 g					10	35 g,h	23		
48	29	51 g						36 h	23		
CDAI≤ 10 (% pacientes)											
12a-14b	30	46 g	25	35	19	40e	16	40 e,h	30	14	32 g
24c-26d	38	56 g					22	53 g,h	38		
48	43	60 g						47 h	34		

Abreviaturas: ADA= adalimumab; MTX= metotrexato; PBO= placebo; UPA= upadacitinib; CDAI= Clinical Disease Activity Index; CR= Clinical Remission; LDA= Low Disease Activity.

a-SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
b-SELECT-MONOTHERAPY
c-SELECT-EARLY
d-SELECT-COMPARE
e- control multiplicidad $p \leq 0,001$ upa vs. placebo o MTX
f- control multiplicidad $p \leq 0,01$ upa vs. placebo o MTX
g- $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo o MTX
h- $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. adalimumab
i- $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. adalimumab
j- $p \leq 0,05$ upadacitinib vs. adalimumab
k- $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo o MTX
l- $p \leq 0,05$ upadacitinib vs. MTX

Tabla 3. Cambios radiológicos (9)

Ensayo	SELECT-EARLY MTX-Naïve		SELECT-COMPARE MTX-RI		
	MTX	UPA 15 mg	PBOa	UPA 15 mg	ADA 40 mg
mTSS, cambio medio desde el estado basal					
Semana 24b-26c	0,66	0,03 f	0,94	0,16 g,h	0,19
Semana 48	1,00	0,03 e	1,73	0,28 e,i	0,39
Proporción de pacientes SIN progresión radiológica d					
Semana 24b-26c	77,7	87,5 f	73,9	86,6 f,j	88,2
Semana 48	74,3	89,9 e	74,1	86,4 e,k	87,9

Abreviaturas: ADA= adalimumab; MTX= metotrexato; UPA= upadacitinib; PBO= placebo; RI= respuesta inadecuada; mTSS= índice total de Sharp modificado (*modified Total Sharp Score*)
a- Datos de placebo a la semana 48 extraídos por extrapolación lineal
b- SELECT-EARLY
c- SELECT-COMPARE
d- Se define “no progresión” como mTSS ≤0
e- p<0,001 upadacitinib vs placebo o MTX
f- control multiplicidad p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX
g- control multiplicidad p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX
h- control multiplicidad p=0,861 upadacitinib vs adalimumab
i- control multiplicidad p=0,730 upadacitinib vs adalimumab
j- nominal p=0,716 upadacitinib vs adalimumab
k- nominal p=0,517 upadacitinib vs adalimumab

Tabla 4. Cambios en el cuestionario HAQ-DI

Ensayo	SELECT-EARLY		SELECT-MONOT.		SELECT-NEXT		SELECT-COMPARE			SELECT-BEYOND	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Media índice basal	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Semana 12c-14d	-0,5	-0,8 h	-0,3	-0,7 g	-0,3	-0,6 g	-0,3	-0,6 g,i	-0,5	-0,2	-0,4 g
Semana 24e-26f	-0,6	-0,9 g					-0,3	-0,7 h,i	-0,6		

Abreviaturas: ADA= adalimumab; MTX= metotrexato; PBO= placebo; UPA= upadacitinib; HAQ-DI= índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*).
a- Los datos expuestos corresponden a la media
b-HAQ-DI: 20 preguntas; 0= lo mejor,3= lo peor; 8 categorías= vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar, y otras actividades.
c-SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
d-SELECT-MONOTHERAPY
e-SELECT-EARLY
f-SELECT-COMPARE
g- control multiplicidad p≤0,001 upadacitinib vs. placebo o MTX
h- p≤0,001 upadacitinib vs. placebo o MTX
i- p≤0,01 upadacitinib vs. adalimumab

Seguridad (6, 7)

En los ensayos clínicos, un total de 4443 pacientes recibieron al menos una dosis de upadacitinib, con 3360 pacientes expuestos al fármaco durante 48 semanas o más.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (13,5%), náuseas (3,5%), incremento de la creatina fosfoquinasa [CPK] (2,5%) y tos (2,2%). Las alteraciones analíticas observadas, además del incremento en la CPK, fueron: aumento del colesterol, creatinina, enzimas hepáticas, y neutropenia. Esto concuerda con los riesgos ya conocidos de los fármacos inhibidores de las JAKs, como son infecciones (especialmente herpes zoster), neutropenia, alteraciones lipídicas, hepatotoxicidad, síntomas gastrointestinales e incremento de enzimas musculares.

En resumen, la frecuencia de efectos adversos durante los tres primeros meses fue de 49,6% para upadacitinib administrado en monoterapia (48,3% para el MTX) y 56% para upadacitinib en combinación con otros FAMEcs (48,4% placebo-FAMEcs y 48,3% adalimumab-MTX). La frecuencia de efectos adversos graves fue 3% y 3,4% para upadacitinib en monoterapia y en combinación con otros FAMEcs, respectivamente (vs 2,3% para MTX en monoterapia, 1,8% para placebo+FAMEcs y 2,4% para adalimumab+MTX).

En cuanto a los efectos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, el número de eventos por 100 pacientes-año fue el doble con upadacitinib en combinación con FAMEcs (no MTX) en comparación con upadacitinib en combinación con MTX (12,9 vs 6,6 eventos por cien pacientes-año, respectivamente).

La tasa de mortalidad fue similar entre upadacitinib y los comparadores utilizados, si bien la de upadacitinib se mostró algo superior a la de MTX, pero inferior a la de adalimumab. Realizando una comparación entre la tasa de mortalidad de upadacitinib, tofacitinib y baricitinib, y teniendo en cuenta las limitaciones en las comparaciones entre los estudios, se considera que las cifras son comparables entre los tres fármacos (tofacitinib 0,36, baricitinib 0,44 y upadacitinib 0,5 eventos por 100 pacientes-año).

A continuación, se describen las reacciones adversas de especial interés.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo con tratamiento concomitante con FAMEcs, la frecuencia de infecciones en el grupo de upadacitinib a las 12/14 semanas fue de 27,4% comparado con 20,9% en el grupo de placebo. En los estudios controlados con MTX, esta frecuencia fue de 19,5% comparada con un 24% en el grupo de MTX. La tasa total de infecciones a largo plazo para upadacitinib 15 mg, teniendo en cuenta los cinco estudios, fue de 93,7 eventos por 100 pacientes-año.

En cuanto a las infecciones graves, en los estudios controlados con placebo la frecuencia a las 12/14 semanas fue de 1,2% y 0,6% en los grupos de upadacitinib y placebo, respectivamente. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia fue de 0,6% en el grupo de upadacitinib y 0,4% en el de MTX. La infección grave más común fue la neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo al fármaco. Cuando upadacitinib fue comparado con adalimumab durante el periodo de exposición a largo plazo, la tasa de incidencia de infecciones graves fue 4,1 para upadacitinib frente a 4,3 para adalimumab.

Comparando upadacitinib con placebo, las frecuencias fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (13,5% vs 9,5%), neumonía (0,5% vs 0,3%), herpes zoster (0,7% vs 0,2%), herpes simplex (0,8% vs 0,5%) y candidiasis oral (0,4% vs <0,1%).

Infecciones oportunistas (excepto tuberculosis)

En los estudios controlados con placebo con tratamiento concomitante con FAMEcs, la frecuencia de infecciones oportunistas a las 12/14 semanas fue de 0,5% en el grupo de upadacitinib, comparado con 0,3% en el grupo de placebo. En los estudios controlados con MTX, en el grupo de upadacitinib en monoterapia no hubo casos de infecciones oportunistas, mientras que en grupo de MTX la frecuencia fue de 0,2%. La tasa de incidencia para upadacitinib 15 mg es comparable a la de adalimumab (tasa de incidencia para upadacitinib 1,4 y 1,5 para adalimumab) en el estudio SELECT-COMPARE (10). La tasa global a largo plazo de infecciones oportunistas para upadacitinib 15 mg, teniendo en cuenta los cinco estudios, fue de 0,6 eventos por 100 pacientes-año.

Tuberculosis

Se notificaron 5 casos de tuberculosis entre los pacientes tratados con upadacitinib. La tasa fue de 1,8 eventos por 100 pacientes-año, superior a la notificada para tofacitinib (todas las dosis) y baricitinib (4 mg), que son 0,19 y 0,2 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Herpes zoster

Los casos de herpes zoster fueron alrededor de 2 veces superiores en los pacientes tratados con upadacitinib, en comparación con placebo. Esto concuerda con las cifras de otros inhibidores de quinasas JAK y es indicativo de un efecto de clase. La tasa de herpes zoster en pacientes tratados con upadacitinib fue de 0,7%, comparado con un 0,2% en los tratados con placebo.

MACE (por sus siglas en inglés, Major Adverse Cardiovascular Event)

Los MACE se definieron como muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no fatales. El número de eventos por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con upadacitinib fue similar a los de MTX y adalimumab (alrededor de 0,6 eventos por 100 pacientes-año). Se notificaron siete muertes en los pacientes tratados con upadacitinib, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, fumadores, hiperlipidemia y obesidad).

Tromboembolismo venoso

El número de eventos por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con upadacitinib fue igual a MTX e inferior a adalimumab (0,6 eventos por 100 pacientes-año para upadacitinib y MTX vs 1,1 para adalimumab).

Elevación de enzimas hepáticas

En los estudios controlados con placebo con tratamiento concomitante con FAMEcs, la frecuencia en el incremento de ALT y AST ($\geq 3x$ límite superior normal (LSN)) en al menos una de las medidas realizadas hasta las 12/14 semanas fue de 2,1% y 1,5% en el grupo de upadacitinib y 1,5% y 0,7% en el grupo de placebo. La mayoría de los casos fueron transitorios y asintomáticos.

En los estudios controlados con MTX, estas frecuencias fueron 0,8% y 0,4% para los pacientes tratados con upadacitinib, en comparación con 1,9% y 0,9% en los pacientes tratados con MTX.

Las tendencias e incidencias en el incremento de ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, incluyendo los estudios de extensión.

Elevación de lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con aumentos dosis-dependientes en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y HDL. No se afectó el coeficiente LDL/HDL. Los incrementos se observaron a las 2-4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo.

Entre los pacientes que tenían valores basales por debajo de los límites establecidos, a las 12/14 semanas se observó un aumento del

colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dl) en un 62% y un 31% en los grupos de upadacitinib y placebo, respectivamente. Los triglicéridos aumentaron en un 25% en el grupo de upadacitinib, en comparación con un 15% en el grupo de placebo.

Creatina fosfoquinasa (CPK)

En los estudios controlados con placebo con tratamiento concomitante con FAMEcs, la frecuencia en el incremento de CPK ($\geq 5x$ LSN) hasta las 12/14 semanas fue de 1% y 0,3% en el grupo de upadacitinib y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. Los valores medios de CPK aumentaron en 4 semanas con un aumento medio de 60 U / L a las 12 semanas y luego se mantuvieron estables.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo con tratamiento concomitante con FAMEcs, la frecuencia de casos de neutropenia (<1000 células/mm³) fue de 1,1% y $<0,1\%$ en los grupos de upadacitinib y placebo, respectivamente. La neutropenia se produjo entre las semanas 4 y 8. Esta disminución se mantuvo estable en el tiempo y en un valor más bajo que el basal, incluso en los tratamientos prolongados.

DISCUSIÓN

Upadacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas Janus (JAK1 y JAK1/3), autorizado para el tratamiento de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME sólo o en combinación con MTX.

Su autorización de comercialización está basada en la demostración de eficacia de upadacitinib (\pm FAME) en el control de signos y síntomas, y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con AR moderada-grave, con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAMEcs o FAME biológicos. Por lo tanto, desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos actualmente autorizados constituyen una segunda o una tercera línea de tratamiento.

La población incluida en los estudios es representativa de una población con afectación moderada-grave, tal y como sugieren las características demográficas y basales de la enfermedad. Con respecto a los tratamientos previos, los estudios SELECT-MONOTHERAPY y SELECT-COMPARE incluyeron pacientes con respuesta inadecuada a MTX, el estudio SELECT-NEXT pacientes con respuesta inadecuada a FAMEcs y el estudio SELECT-BEYOND respuesta inadecuada a FAME biológicos.

En el estudio SELECT-EARLY se evaluó la eficacia de upadacitinib en pacientes no tratados previamente con MTX. Puesto que los pacientes *naïve* no se contemplan en la indicación objeto de este informe, solamente los datos referidos al uso de upadacitinib en monoterapia se comentarán más adelante.

En la actualidad, el objetivo recomendado en las guías es tratar para alcanzar cuanto antes la remisión de la enfermedad o una baja actividad inflamatoria. Es la denominada estrategia de tratamiento hasta el objetivo o “*treat to target*” (5), con lo que se pretende conseguir la remisión completa (o lo más próximo a ella) de los signos y síntomas, ya que se correlaciona con la prevención del daño estructural y el mantenimiento de la actividad funcional a largo plazo. Teniendo en cuenta esto, las variables principales utilizadas en los estudios fueron la remisión clínica o la baja actividad de la enfermedad, mediante el índice DAS28-PCR. En los ensayos controlados con placebo (SELECT NEXT COMPARE y BEYOND), el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión clínica (DSA28-PCR $\leq 2,6$) tanto en segunda como en tercera línea se situó entre un 29-31% y estas tasas fueron significativamente mayores frente a placebo y adalimumab (ver tabla 2). El porcentaje de pacientes que lograron baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR $\leq 3,2$) osciló entre el 43-48%

(ver tabla 2), siendo en ambos casos upadacitinib superior a placebo. Por otro lado, en estos mismos estudios, la variable de respuesta ACR20 (variable poco exigente, pero aceptada desde el punto de vista regulatorio) (14) y las variables ACR50 y ACR70, que sí son variables de especial interés desde un punto de vista clínico ya que reflejan la situación clínica del paciente y se relacionan con el objetivo de remisión o baja actividad clínica fueron también superiores con upadacitinib respecto a placebo (ver tabla 2).

En el estudio SELECT-COMPARE donde upadacitinib 15 mg se comparó con placebo pero también con adalimumab, y MTX como tratamiento de base, upadacitinib demostró ser superior a adalimumab tanto en las escalas que valoran los síntomas y signos de la enfermedad (DAS28 o ACR) como en aquellas que valoran la actividad clínica (CDAI). En este estudio el comparador es adecuado ya que adalimumab es uno de los estándares en el tratamiento de segunda línea, frente al que ha mostrado superioridad, en la variable tasa de remisión completa (objetivo clínico) como en variables de control signos/síntomas, incluidas LDA, CR, ACR 50 y 70, CDAI, así como en las escalas de discapacidad o actividad funcional. Upadacitinib, ha mostrado tasas de remisión significativamente mayores frente a sus comparadores (placebo, MTX y adalimumab) consistentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas, con o sin MTX.

Con respecto al efecto en la progresión radiológica primaria en el estudio SELECT-EARLY y variable secundaria en el estudio SELECT-COMPARE, upadacitinib en monoterapia demostró superioridad frente a MTX en el primero de los estudios y en COMPARE (más MTX) lo demostró frente al grupo tratado con placebo (más MTX), observándose un 86,4% de pacientes del grupo de upadacitinib sin progresión a las 48 semanas, en comparación con 74,1% del grupo de placebo (ver tabla 3). No obstante, si se compara upadacitinib con adalimumab, se observan resultados muy similares en la proporción de pacientes sin progresión radiológica a las 12 y 24 semanas (ver tabla 3).

El tratamiento con upadacitinib en monoterapia ha sido evaluado en los estudios SELECT-EARLY (pacientes *naïve* a MTX) y SELECT-MONOTHERAPY (pacientes con respuesta inadecuada a MTX), utilizando ambos MTX como comparador activo. En la comparación con MTX, el tratamiento con upadacitinib demostró ser más eficaz en la variable principal (remisión clínica a las 24 o 26 semanas y baja actividad de la enfermedad a las 12 o 14 semanas para los estudios SELECT-EARLY y SELECT-MONOTHERAPY, respectivamente). Los resultados en términos de ACR20, ACR50 y ACR70 también reflejaron la superioridad de upadacitinib frente a MTX (tabla 2) El perfil de seguridad observado para upadacitinib en monoterapia, en general, fue consistente con el observado para la combinación upadacitinib+FAMEcs.

Por lo tanto, aunque la experiencia con upadacitinib en monoterapia es menor que para la combinación con FAMEcs, la monoterapia podría representar una opción viable en algunos pacientes con respuesta inadecuada a FAME (convencionales o biológicos) o intolerancia a los mismos. Por otra parte, en todos los estudios se observó un inicio rápido del efecto, lo que es favorable para los pacientes que sufren síntomas agudos de artritis.

Actualmente se encuentra en marcha un ensayo clínico que compara upadacitinib con abatacept en pacientes en tratamiento con FAMEcs que tienen respuesta inadecuada o intolerancia a FAME biológicos (NCT03086343) (15).

No se dispone de datos comparativos directos con otros fármacos biológicos diferentes de adalimumab ni con otros miembros de su grupo terapéutico (inhibidores de JAK o jakinibs). En un metanálisis (16) donde se compara la eficacia (ACR20) de tofacitinib frente a upadacitinib en combinación con MTX en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEcs o FAMEb se observa un odds ratio de 1,52

(intervalo de credibilidad 95% 0,64-3,26) para upadacitinib 15 mg+MTX frente a tofacitinib 5 mg ~~10 mg~~ + MTX, que no es estadísticamente significativo.

Una publicación (17) en la que se realiza una comparación indirecta entre tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib (no autorizado en la UE), a partir de estudios donde se comparan con adalimumab en pacientes con AR activa, concluye que en pacientes con respuesta inadecuada a MTX, baricitinib 4 mg/día+MTX y upadacitinib 15 mg/día+MTX muestran una mayor respuesta ACR a las 24 semanas frente a tofacitinib 5 mg/12 horas+MTX y filgotinib 100 mg+MTX, lo cual podría sugerir que existen diferencias de eficacia entre los diferentes inhibidores JAK. Sin embargo, la eficacia clínica de upadacitinib respecto a otros inhibidores JAK y otros FAMEb diferentes a adalimumab solo puede demostrarse en ensayos de comparación directa y cuando se valore la relevancia clínica de esas diferencias si las hubiere.

En definitiva, la poca evidencia existente (comparaciones indirectas) sobre las diferencias entre los inhibidores JAK, el valor clínico que pueda suponer y la falta de consistencia de los resultados obtenidos por diferentes inhibidores JAK frente a un único anti-TNF, adalimumab (superioridad de baricitinib y upacitinib y no inferioridad de tofacitinib y filgotinib), hace que no se disponga de datos convincentes para establecer diferencias entre los inhibidores JAK, ni entre ellos y los anti-TNF.

En otras escalas estudiadas como son las que evalúan el daño estructural, la actividad funcional o la calidad de vida, los resultados de upadacitinib están en consonancia con los resultados obtenidos en las escalas combinadas que miden la actividad de la enfermedad, lo cual aporta robustez a su efecto clínico sobre la enfermedad (9).

Por todo ello upadacitinib (más FAME) es una opción válida para el manejo del paciente con AR cuando ha fracasado el tratamiento con FAMEcs o FAMEb (tabla 2) o en intolerancia a los mismos.

El perfil de seguridad de upadacitinib no es diferente al previamente descrito para los inhibidores JAK. Al igual que con otros inhibidores JAK, el tratamiento con upadacitinib requiere realizar una serie de pruebas y controles analíticos, antes de su inicio (por ej., detección de tuberculosis) y posteriormente durante el mismo (según rutina y/o recomendaciones de las guías clínicas), como son niveles de lípidos en sangre, hemograma con recuento de células sanguíneas y hemoglobina y determinación de enzimas hepáticas. En líneas generales, el seguimiento que requiere el tratamiento con upadacitinib no difiere sustancialmente de las medidas que manejan habitualmente los médicos especialistas en el tratamiento de AR.

El perfil de seguridad de upadacitinib en combinación con FAMEcs, aunque limitado a un bajo número de pacientes (122), es menos favorable que la combinación de upadacitinib con MTX (se notificaron más efectos adversos, efectos adversos graves, infecciones graves y alteraciones hematológicas). Por ello, la indicación autorizada específica que el uso de upadacitinib debe ser en monoterapia o en combinación con MTX.

Las infecciones fueron los efectos adversos más comúnmente notificados y, teniendo en cuenta las limitaciones en la comparación entre los distintos estudios, la incidencia fue ligeramente superior para upadacitinib que para baricitinib y tofacitinib.

En cuanto a las tasas de mortalidad, estas no difieren sustancialmente de la de los comparadores, de acuerdo con los tratamientos recibidos en esta población con enfermedad inflamatoria activa y potencialmente debilitante en la que se espera que sean frecuentes los factores de riesgo subyacentes, tanto cardiovasculares como para la adquisición de infecciones.

El análisis por grupos de edad mostró un incremento en la frecuencia de efectos adversos en los pacientes de edad superior a 75 años, principalmente infecciones.

Cabe destacar los efectos adversos cardiovasculares graves (MACE) y los casos de tromboembolismo venoso. Según los análisis realizados, no se considera que exista un riesgo superior para sufrir un MACE en aquellos pacientes tratados con upadacitinib, en comparación con adalimumab (considerado un comparador clínicamente relevante, ya que el placebo no es una alternativa real en el tratamiento de la población con enfermedad activa que no han respondido a una primera línea de tratamiento). Por otro lado, la frecuencia de tromboembolismo venoso con upadacitinib fue similar al MTX y más baja que con adalimumab (medido a las 48 semanas). Esta cuestión adquiere más relevancia al haberse notificado casos de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes tratados con inhibidores de las quinasas JAK, incluyendo upadacitinib. Concretamente, se ha publicado una alerta de seguridad para el tofacitinib, en la que se asocia su uso a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo tromboembólico, no recomendándose en pacientes mayores de 65 años, a menos que no se disponga de otra alternativa terapéutica. Con upadacitinib también se han informado casos de TVP/TEP por lo que en pacientes con factores de riesgo debe utilizarse con precaución.

A día de hoy, el impacto en la morbimortalidad cardiovascular de upadacitinib no ha sido determinado, por lo que se deberán realizar evaluaciones post-autorización a largo plazo. En términos generales, el riesgo de MACE y muerte no parece mayor para upadacitinib que para adalimumab. Por otro lado, se sabe que existe un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con AR, y la necesidad de controlar estos riesgos forma parte del manejo habitual de la enfermedad.

Sobre la base de la amplia experiencia de uso, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNFs frente a otros FAMEb en pacientes con insuficiente respuesta a FAMEcs.

La conveniencia de la vía oral con upadacitinib se considera un aspecto relevante a considerar, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento entre este fármaco y los FAMEb.

CONCLUSIÓN

Upadacitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK1/3, autorizado para el tratamiento de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME. Upadacitinib se puede administrar en monoterapia o en combinación con MTX.

Upadacitinib ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la AR en 5 ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y doble-ciego, con superioridad estadísticamente significativa frente a placebo (pacientes con fracaso a FAMEcs o FAMEb), MTX (pacientes naive o con respuesta inadecuada a MTX) y adalimumab (pacientes con fracaso previo a MTX o FAMEb), alcanzando tasas de remisión (DAS28<2,8 entre 29% y 31%) y de baja actividad de la enfermedad (DAS28<3,2 entre un 43% y un 48%) clínicamente relevantes en la semana 12-14 en pacientes ya tratados, si bien frente a adalimumab no demostró superioridad en escalas que miden el daño estructural o calidad de vida.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, se han observado reacciones previamente descritas para otros FAME sintéticos dirigidos. Si bien, se trata de un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no parecen diferir sustancialmente de las que manejan habitualmente los médicos especialistas en AR.

Aun considerando, que es necesario conocer el perfil de seguridad de upadacitinib a largo plazo, y que no se dispone de comparaciones directas frente a otros tratamientos de los que podría ser una alternativa, con excepción de adalimumab, upadacitinib es una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEcs o a anti-TNF. Por último, indicar que si bien upadacitinib ha mostrado superioridad frente a adalimumab, los

resultados de los estudios con inhibidores Jak actualmente disponibles, no son suficientes para establecer una superioridad del grupo de inhibidores JAK frente a FAMEb, ni tampoco que existan diferencias de eficacia entre los diferentes inhibidores Jak.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Rinvoq® (upadacitinib) ha sido financiado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

En la selección entre upadacitinib y sus alternativas, se tendrán en cuenta criterios de eficiencia. Además, el GCPT no considera necesario modificar las conclusiones del IPT.

ABREVIATURAS

ACR: criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*).

Anti-CCP: anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico.

CDAI: índice de actividad clínica (*Clinical Disease Activity Index*).

DAS28: escala de actividad de la enfermedad (*Disease Activity Scale*).

EULAR: liga europea frente al reumatismo (*European League Against Rheumatism*).

FACIT-F: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*).

FAMEcs: FAME convencionales sintéticos.

HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*).

MTX: metotrexato.

mTSS: índice total de Sharp modificado (*modified Total Sharp Score*).

SF-36: encuesta de salud SF-36 (*Short Form Health Survey*).

PCR: proteína C reactiva.

REFERENCIAS

1. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley's and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2017.
2. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol. clín.* 2018; 14(supl.2): 3-6.
3. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *An Rheum Dis* 2001;60:1040-1045.
4. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2018. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
5. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/04/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf> (Acceso 10/2019)

6. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 22 January 2020. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216655](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655)
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 06 March 2017. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210715](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715). (Acceso 10/2019).
8. Ficha técnica de upadacitinib (Rinvoq®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf (Acceso 02/2020)
9. EPAR de upadacitinib (Rinvoq®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso 02/2020).
10. 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 & rheumatology* (Hoboken, NJ) 2019; 71:1788-1800. DOI [10.1002/art.41032](https://doi.org/10.1002/art.41032)
11. 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* (London, England) 2019; 393:2303-2311.
12. 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* (London, England) 2018; 391:2503-2512.
13. 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. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31116-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31116-4).
14. Guideline on clinical investigation of medicinal products 5 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis- Draft. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-other-non-steroidal-anti-inflammatory_en-0.pdf. (Acceso 11/2019)
15. Clinical Trials.gov [página web]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> (Acceso: 22 noviembre 2019)
16. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019 Aug;22(8):1563-1571. doi: [10.1111/1756-185X.13616](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13616).
17. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología, Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.