

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato
RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 30 mg di upadacitinib.

RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 45 mg di upadacitinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato di colore viola, dimensioni 14 x 8 mm, forma oblunga e biconvessa, con impresso 'a15' su un lato.

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato di colore rosso, dimensioni 14 x 8 mm, forma oblunga e biconvessa, con impresso 'a30' su un lato.

RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato di colore da giallo a giallo screziato, dimensioni 14 x 8 mm, forma oblunga e biconvessa, con impresso 'a45' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Artrite psoriasica

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Spondiloartrite assiale

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

RINVOQ è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva nei pazienti adulti con segni oggettivi di infiammazione, come indicato dai livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP, C-reactive protein) e/o dalla risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Spondilite anchilosante (SA, spondiloartrite assiale radiografica)

RINVOQ è indicato nel trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Dermatite atopica

RINVOQ è indicato nel trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica.

Colite ulcerosa

RINVOQ è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

Malattia di Crohn

RINVOQ è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con upadacitinib deve essere iniziato e monitorato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali upadacitinib è indicato.

Posologia

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale

La dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg una volta al giorno.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti con spondiloartrite assiale che non hanno mostrato alcuna risposta clinica dopo 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con iniziale risposta parziale possono successivamente mostrare un miglioramento proseguendo il trattamento oltre le 16 settimane.

Dermatite atopica

Adulti

La dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg o 30 mg una volta al giorno in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente.

- Una dose di 15 mg è raccomandata per i pazienti a rischio aumentato di tromboembolismo venoso (TEV), eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4) o per i pazienti con una risposta inadeguata alla dose di 15 mg una volta al giorno.
- Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Adolescenti (da 12 a 17 anni di età)

Per gli adolescenti di peso pari o superiore a 30 kg, la dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg una volta al giorno.

Terapie topiche concomitanti

Upadacitinib può essere usato con o senza corticosteroidi topici. Gli inibitori topici della calcineurina possono essere usati nelle aree sensibili come il viso, il collo e le aree intertriginose e genitali.

È necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con upadacitinib in qualsiasi paziente che non mostri alcuna evidenza di beneficio terapeutico dopo 12 settimane di trattamento.

Colite ulcerosa

Induzione

La dose di induzione raccomandata di upadacitinib è di 45 mg una volta al giorno per 8 settimane. Per i pazienti che non raggiungono un beneficio terapeutico adeguato entro la settimana 8, upadacitinib 45 mg una volta al giorno può essere continuato per ulteriori 8 settimane (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Upadacitinib deve essere interrotto in tutti i pazienti che non mostrino alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro la settimana 16.

Mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata di upadacitinib è di 15 mg o 30 mg una volta al giorno in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente:

- Una dose di 15 mg è raccomandata per i pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per alcuni pazienti, come quelli con un alto carico di malattia o che richiedono un trattamento di induzione di

16 settimane che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.

- Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con upadacitinib, i corticosteroidi possono essere ridotti e/o interrotti in base allo standard di cura.

Malattia di Crohn

Induzione

La dose di induzione raccomandata di upadacitinib è di 45 mg una volta al giorno per 12 settimane. Per i pazienti che non hanno raggiunto un beneficio terapeutico adeguato dopo l'induzione iniziale di 12 settimane, può essere considerata un'induzione prolungata per ulteriori 12 settimane con una dose di 30 mg una volta al giorno. Per questi pazienti, upadacitinib deve essere interrotto se non vi è evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

Mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata di upadacitinib è di 15 mg o 30 mg una volta al giorno in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente:

- Una dose di 15 mg è raccomandata per i pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.
- Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose di mantenimento raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con upadacitinib, i corticosteroidi possono essere ridotti e/o interrotti in base allo standard di cura.

Interazioni

Per i pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn in trattamento con potenti inibitori del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ad es. ketoconazolo, claritromicina), la dose di induzione raccomandata è di 30 mg una volta al giorno e la dose di mantenimento raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Inizio del trattamento

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC, *Absolute Lymphocyte Count*) < $0,5 \times 10^9$ cellule/L, con una conta assoluta dei neutrofili (ANC, *Absolute Neutrophil Count*) < 1×10^9 cellule/L o con livelli di emoglobina (Hb) < 8 g/dL (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Interruzione del trattamento

Se un paziente sviluppa un'infezione grave, il trattamento deve essere interrotto fino a quando tale infezione non è risolta.

L'interruzione della somministrazione può essere necessaria per la gestione delle alterazioni degli esami di laboratorio come descritto nella Tabella 1.

Tabella 1 Valori di laboratorio e linee guida di monitoraggio

Valore di laboratorio	Azione	Linee guida per il monitoraggio
Conta assoluta dei neutrofilici (ANC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è $< 1 \times 10^9$ cellule/L e può essere ripreso quando la ANC ritorna al di sopra di tale valore	Valutare al basale e in seguito non più tardi di 12 settimane dopo l'inizio del trattamento. Successivamente, valutare in base alla gestione del singolo paziente.
Conta assoluta dei linfociti (ALC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ALC è $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L e può essere ripreso quando la ALC ritorna al di sopra di tale valore	
Emoglobina (Hb)	Il trattamento deve essere interrotto se l'Hb è < 8 g/dL e può essere ripreso quando l'Hb ritorna al di sopra di tale valore	Valutare al basale e successivamente in base alla gestione ordinaria del paziente.
Transaminasi epatiche	Il trattamento deve essere temporaneamente interrotto se si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco	
Lipidi	I pazienti devono essere gestiti secondo le linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia	Valutare 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia

Popolazioni speciali

Anziani

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale

I dati relativi ai pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

Dermatite atopica

Per la dermatite atopica, non sono raccomandate dosi superiori a 15 mg una volta al giorno nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.8).

Colite ulcerosa e malattia di Crohn

Per la colite ulcerosa e la malattia di Crohn, non sono raccomandate dosi superiori a 15 mg una volta al giorno per la terapia di mantenimento nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza e l'efficacia di upadacitinib nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni non sono state ancora stabilite.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I dati sull'uso di upadacitinib nei soggetti con compromissione renale severa sono limitati (vedere paragrafo 5.2). Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa, come descritto nella Tabella 2. L'uso di upadacitinib non è stato studiato in soggetti con malattia renale terminale e pertanto l'utilizzo di upadacitinib non è raccomandato in questi pazienti.

Tabella 2 Dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale severa^a

Indicazione terapeutica	Dose raccomandata una volta al giorno
Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, dermatite atopica	15 mg
Colite ulcerosa, malattia di Crohn	Induzione: 30 mg
	Mantenimento: 15 mg
^a velocità stimata di filtrazione glomerulare (eGFR, estimated glomerular filtration rate) da 15 a <30 mL/min/1,73m ²	

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Upadacitinib non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di RINVOQ nei bambini di età inferiore a 12 anni con dermatite atopica non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica negli adolescenti di peso < 40 kg (vedere paragrafo 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di RINVOQ nei bambini e negli adolescenti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa e malattia di Crohn di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

RINVOQ deve essere assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo e può essere assunto in qualsiasi momento della giornata. Al fine di garantire che l'intera dose venga assunta in modo corretto, le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere divise, frantumate o masticate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tubercolosi (TB) attiva o infezioni gravi attive (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come fumatori da molto tempo o coloro che hanno fumato in passato per lungo tempo);
- pazienti con fattori di rischio per tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno)

Uso in pazienti di età pari o superiore a 65 anni

In considerazione dell'aumento del rischio di MACE, tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come osservato in un ampio studio randomizzato su tofacitinib (un altro inibitore delle Janus chinasi (JAK)), upadacitinib deve essere usato in questi pazienti solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, vi è un aumento del rischio di reazioni avverse con upadacitinib 30 mg una volta al giorno. Di conseguenza, per questa popolazione di pazienti la dose raccomandata per l'uso a lungo termine è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Medicinali immunosoppressori

L'associazione con altri potenti immunosoppressori come azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus e DMARD biologici o altri inibitori delle JAK non è stata valutata negli studi clinici e non è raccomandata poiché non è possibile escludere un rischio di immunosoppressione aggiuntiva.

Infezioni gravi

Sono state riportate infezioni gravi e talvolta fatali nei pazienti in trattamento con upadacitinib. Le infezioni gravi riportate più frequentemente con upadacitinib includevano polmonite e cellulite (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti in trattamento con upadacitinib sono stati riportati casi di meningite batterica e di sepsi. Durante il trattamento con upadacitinib sono state riportate, tra le infezioni opportunistiche, tubercolosi, herpes zoster multidermatomero, candidiasi orale/esofagea e criptococchi.

Il trattamento con upadacitinib non deve essere iniziato nei pazienti con un'infezione attiva grave, comprese le infezioni localizzate.

Considerare i rischi e i benefici del trattamento prima di iniziare l'assunzione di upadacitinib nei pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente;
- che sono stati esposti alla tubercolosi;
- con una storia di infezione grave o opportunistica;
- che hanno risieduto o viaggiato in aree colpite da tubercolosi endemica o micosi endemiche; o
- con condizioni concomitanti che possono predisporli all'infezione.

I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio al fine di individuare l'insorgenza di segni e sintomi di un'infezione durante e dopo il trattamento con upadacitinib. La terapia con upadacitinib deve essere interrotta se il paziente sviluppa un'infezione grave o opportunistica. Il paziente che sviluppa una nuova infezione durante il trattamento con upadacitinib deve sottoporsi a test diagnostici rapidi, completi ed appropriati ad un paziente immunocompromesso; deve essere iniziata un'adeguata terapia antimicrobica e il paziente deve essere attentamente monitorato. Qualora il paziente non

risponda al trattamento antimicrobico la terapia con upadacitinib deve essere interrotta e può essere ripresa solo dopo che l'infezione è risolta.

È stato osservato un tasso più elevato di infezioni gravi con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg.

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nella popolazione diabetica in generale, si raccomanda cautela nel trattamento degli anziani e dei pazienti diabetici. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate (vedere paragrafo 4.2).

Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con upadacitinib i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi (TB). Upadacitinib non deve essere somministrato in pazienti con TB attiva (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con TB latente precedentemente non trattata o in quelli con fattori di rischio per l'infezione da TB, la terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima dell'inizio del trattamento con upadacitinib.

Si raccomanda di consultare un medico con esperienza nel trattamento della TB per decidere se è appropriato iniziare la terapia anti-TB per il paziente.

I pazienti, compresi quelli che sono risultati negativi all'infezione da TB latente prima di iniziare la terapia con upadacitinib, devono essere sottoposti a monitoraggio al fine di rilevare l'insorgenza di segni e sintomi della TB.

Riattivazione virale

Negli studi clinici sono stati riportati casi di riattivazione virale, compresi casi di riattivazione del virus dell'herpes (ad esempio, l'herpes zoster) (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di herpes zoster sembra essere maggiore nei pazienti giapponesi trattati con upadacitinib. Se un paziente sviluppa l'herpes zoster, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con upadacitinib fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale e il monitoraggio della riattivazione devono essere eseguiti prima dell'inizio del trattamento e durante la terapia con upadacitinib. I pazienti positivi agli anticorpi dell'epatite C e all'RNA del virus dell'epatite C sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti positivi all'antigene di superficie dell'epatite B o al DNA del virus dell'epatite B sono stati esclusi dagli studi clinici. Qualora durante il trattamento con upadacitinib venga rilevato il DNA del virus dell'epatite B, deve essere consultato un epatologo.

Vaccinazione

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione con vaccini vivi nei pazienti che assumono upadacitinib. Non è raccomandato l'uso di vaccini vivi attenuati durante o immediatamente prima della terapia con upadacitinib. Prima di iniziare il trattamento con upadacitinib, si raccomanda di sottoporre i pazienti a tutte le immunizzazioni, comprese le vaccinazioni profilattiche anti-zoster, in accordo alle attuali linee guida di immunizzazione (vedere paragrafo 5.1 per i dati sull'utilizzo concomitante di upadacitinib con il vaccino herpes zoster adiuvato con glicoproteina E ricombinante e di upadacitinib con il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato inattivato (13-valente, adsorbito)).

Tumori maligni

Sono stati riportati casi di linfoma e altri tumori maligni in pazienti che assumevano inibitori delle JAK, incluso upadacitinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni, in particolare cancro del polmone, linfoma e cancro della cute non-melanoma (NMSC, Non-Melanoma Skin Cancer), con tofacitinib rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

È stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori da molto tempo o in quelli che hanno fumato in passato per lungo tempo o con altri fattori di rischio per tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno), upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Cancro della cute non-melanoma (NMSC)

Sono stati riportati NMSC nei pazienti trattati con upadacitinib (vedere paragrafo 4.8). È stato osservato un tasso più elevato di NMSC con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg. L'esame periodico della cute è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per cancro della cute.

Alterazioni ematologiche

Nelle sperimentazioni cliniche sono state riportate una conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1 \times 10^9$ cellule/L, una conta assoluta dei linfociti (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L ed emoglobina < 8 g/dL in $\leq 1\%$ dei pazienti (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere temporaneamente interrotto nei pazienti con ANC $< 1 \times 10^9$ cellule/L, ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L o emoglobina < 8 g/dL osservate durante la gestione ordinaria del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Perforazioni gastrointestinali

Eventi di diverticolite e perforazioni gastrointestinali sono stati segnalati negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8).

Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di perforazione gastrointestinale (ad es. pazienti con malattia diverticolare o anamnesi di diverticolite o che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o oppioidi). I pazienti con malattia di Crohn attiva sono ad aumentato rischio di sviluppare perforazione intestinale. I pazienti con insorgenza di nuovi segni e sintomi addominali devono essere prontamente valutati per identificare precocemente la diverticolite o la perforazione gastrointestinale.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori

Negli studi clinici su upadacitinib sono stati osservati eventi di MACE.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato di MACE, definito come morte per patologie cardiovascolari, infarto miocardico (IM) non letale e ictus non letale, nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Pertanto, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori da molto tempo o in quelli che hanno fumato in passato per lungo tempo e nei pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Lipidi

Il trattamento con upadacitinib è stato associato ad aumento dose-dipendente dei parametri lipidici, inclusi colesterolo totale, colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL) e colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (HDL) (vedere paragrafo 4.8). I valori aumentati di colesterolo LDL sono diminuiti ai livelli precedenti al trattamento con upadacitinib in risposta alla terapia con statine, sebbene le prove siano limitate. Non è stato determinato l'effetto di questo aumento dei parametri lipidici sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per le linee guida sul monitoraggio).

Aumento delle transaminasi epatiche

Il trattamento con upadacitinib è stato associato ad un'aumentata incidenza di incremento degli enzimi epatici rispetto al placebo.

Valutare al basale e successivamente in base alla gestione ordinaria del paziente. Si raccomandano rapidi esami diagnostici sulla causa dell'incremento degli enzimi epatici per identificare potenziali casi di danno epatico da farmaco.

Se si osservano aumenti dell'ALT o dell'AST durante la gestione ordinaria del paziente e si sospetta un danno epatico da farmaco, la terapia con upadacitinib deve essere interrotta fino a quando tale diagnosi non viene esclusa.

Tromboembolismo venoso

Negli studi clinici su upadacitinib sono stati osservati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP).

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato dose-dipendente di TEV, incluse TVP ed EP, con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o per tumore maligno (vedere anche paragrafo 4.4 "Eventi avversi cardiovascolari maggiori" e "Tumori maligni"), upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Nei pazienti con fattori di rischio di TEV noti, diversi dai fattori di rischio cardiovascolare o per tumore maligno, upadacitinib deve essere usato con cautela. I fattori di rischio di TEV diversi dai fattori di rischio cardiovascolare o per tumore maligno includono TEV precedente, pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, e disturbo ereditario della coagulazione. I pazienti devono essere rivalutati periodicamente durante il trattamento con upadacitinib per determinare le variazioni del rischio di TEV. Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e interrompere upadacitinib nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose.

Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti trattati con upadacitinib sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità come anafilassi e angioedema. Se si verifica una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, interrompere upadacitinib e avviare una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Ipoglicemia nei pazienti in trattamento per il diabete

Sono stati segnalati casi di ipoglicemia dopo l'inizio del trattamento con JAK inibitori, compreso upadacitinib, in pazienti che assumevano farmaci per il diabete. In caso di ipoglicemia può essere necessaria una modifica della dose dei farmaci antidiabetici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di upadacitinib

Upadacitinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Pertanto, l'esposizione plasmatica di upadacitinib può essere influenzata da medicinali che inibiscono o inducono fortemente il CYP3A4.

Somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A4

L'esposizione di upadacitinib aumenta quando upadacitinib è co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina e pompelmo). In uno studio clinico la co-somministrazione di upadacitinib e ketoconazolo ha comportato aumenti del 70% e del 75% rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di upadacitinib. Upadacitinib 15 mg una volta al giorno deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Upadacitinib 30 mg una volta al giorno non è raccomandato nei pazienti affetti da dermatite atopica sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Per i pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn in trattamento con potenti inibitori del CYP3A4, la dose di induzione raccomandata è di 30 mg una volta al giorno e la dose di mantenimento raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Devono essere considerate alternative ai medicinali che risultano essere potenti inibitori del CYP3A4 se usati a lungo termine. Durante il trattamento con upadacitinib devono essere evitati cibi o bevande contenenti pompelmo.

Somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4

L'esposizione di upadacitinib si riduce quando upadacitinib è co-somministrato con potenti induttori del CYP3A4 (come rifampicina e fenitoina). Ciò potrebbe portare a una riduzione dell'effetto terapeutico di upadacitinib. In uno studio clinico la co-somministrazione di upadacitinib dopo molteplici dosi di rifampicina (potente induttore del CYP3A4) ha comportato diminuzioni del 50% e del 60% circa rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di upadacitinib. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio al fine di rilevare cambiamenti nell'attività della malattia se upadacitinib è somministrato in concomitanza con potenti induttori del CYP3A4.

Metotrexato e i medicinali che modificano il pH (ad es. antiacidi o inibitori di pompa protonica) non hanno alcun effetto sulle esposizioni plasmatiche di upadacitinib.

Potenziale influenza di upadacitinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

La somministrazione di dosi multiple di 30 mg o 45 mg di upadacitinib una volta al giorno in soggetti sani ha avuto un effetto limitato sulle esposizioni plasmatiche di midazolam (substrato sensibile per il CYP3A) (riduzione del 24-26% dell'AUC e della C_{max} di midazolam), indicando che 30 mg o 45 mg di upadacitinib una volta al giorno potrebbero avere un debole effetto di induzione sul CYP3A. In uno studio clinico l'AUC di rosuvastatina e di atorvastatina è stata ridotta rispettivamente del 33% e del 23% e la C_{max} di rosuvastatina è stata ridotta del 23% in seguito alla somministrazione di dosi multiple di 30 mg di upadacitinib una volta al giorno in soggetti sani. Upadacitinib non ha avuto effetti rilevanti sulla C_{max} di atorvastatina o sulle esposizioni plasmatiche di orto-idrossi atorvastatina (principale metabolita attivo dell'atorvastatina). La somministrazione di dosi multiple di 45 mg di upadacitinib una volta al giorno in soggetti sani ha determinato un aumento limitato dell'AUC e della C_{max} di

destrometorfano (substrato sensibile del CYP2D6) rispettivamente del 30% e del 35%, indicando che upadacitinib 45 mg una volta al giorno ha un debole effetto inibitorio sul CYP2D6. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A, i substrati del CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina quando somministrati in concomitanza con upadacitinib.

Upadacitinib non ha effetti rilevanti sulle esposizioni plasmatiche di etinilestradiolo, levonorgestrel, metotrexato o di medicinali che sono substrati per il metabolismo da parte di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, o CYP2C19.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nelle 4 settimane successive all'ultima dose di upadacitinib. I pazienti pediatrici di sesso femminile e/o i loro genitori/caregiver devono essere informati sulla necessità di contattare il medico curante qualora la paziente manifesti il menarca durante il trattamento con upadacitinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di upadacitinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Upadacitinib è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli con effetti sulle ossa dei feti di ratto e sul cuore dei feti di coniglio quando questi sono stati esposti a upadacitinib *in utero*.

Upadacitinib è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se una paziente rimane incinta durante l'assunzione di upadacitinib, i genitori del nascituro devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se upadacitinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di upadacitinib nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Upadacitinib non deve essere usato durante l'allattamento. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con upadacitinib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di upadacitinib sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Upadacitinib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici controllati con placebo sull'artrite reumatoide, sull'artrite psoriasica e sulla

spondiloartrite assiale, le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 2\%$ dei pazienti in almeno una delle indicazioni con il tasso più elevato tra le indicazioni presentate) con upadacitinib 15 mg sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (19,5%), innalzamento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) nel sangue (8,6%), innalzamento dei livelli di alanina transaminasi (4,3%), bronchite (3,9%), nausea (3,5%), neutropenia (2,8%), tosse (2,2%), innalzamento dei livelli di aspartato transaminasi (2,2%) e ipercolesterolemia (2,2%).

Negli studi clinici controllati con placebo sulla dermatite atopica, le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 2\%$ dei pazienti) con upadacitinib 15 mg o 30 mg sono state infezione delle vie respiratorie superiori (25,4%), acne (15,1%), herpes simplex (8,4%), cefalea (6,3%), innalzamento dei livelli di CPK ematica (5,5%), tosse (3,2%), follicolite (3,2%), dolore addominale (2,9%), nausea (2,7%), neutropenia (2,3%), piressia (2,1%) e influenza (2,1%).

Negli studi clinici di induzione e di mantenimento controllati con placebo sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 3\%$ dei pazienti) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (19,9%), piressia (8,7%), innalzamento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) nel sangue (7,6%), anemia (7,4%), cefalea (6,6%), acne (6,3%), herpes zoster (6,1%), neutropenia (6,0%), eruzione cutanea (5,2%), infezione polmonare (4,1%), ipercolesterolemia (4,0%), bronchite (3,9%), aumento della transaminasi aspartato (3,9%), stanchezza (3,9%), follicolite (3,6%), aumento della transaminasi alanina (3,5%), herpes simplex (3,2%) e influenza (3,2%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state le infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo di sicurezza di upadacitinib nel trattamento a lungo termine è risultato generalmente simile al profilo di sicurezza osservato durante il periodo controllato con placebo per tutte le indicazioni.

Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse è basato sull'esperienza degli studi clinici.

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Le frequenze riportate nella Tabella 3 si basano sulle incidenze più elevate di reazioni avverse riportate con RINVOQ negli studi clinici sulla patologia reumatologica (15 mg), sulla dermatite atopica (15 mg e 30 mg), sulla colite ulcerosa (15 mg, 30 mg e 45 mg) o sulla malattia di Crohn (15 mg, 30 mg e 45 mg). Qualora siano state osservate differenze notevoli nella frequenza tra le varie indicazioni, tali differenze sono indicate nelle note sotto la tabella.

Tabella 3 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) ^a	Bronchite ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Follicolite Influenza Infezione delle vie urinarie Infezione polmonare ^{a,h}	Candidiasi orale Diverticolite Sepsi
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Cancro della cute non-melanoma ^f	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia ^a Neutropenia ^a Linfopenia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		Orticaria ^{c,g}	Reazioni gravi di ipersensibilità ^{a,c}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercolesterolemia ^{a,b} Iperlipidemia ^{a,b}	Ipertrigliceridemia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale ^{a,d} Nausea	Perforazione gastrointestinale ⁱ
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne ^{a,c,d,g}	Eruzione cutanea ^a	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza Piressia	
Esami diagnostici		CPK ematica aumentata ALT aumentata ^b AST aumentata ^b Peso aumentato ^g	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea ^a	

^a Presentato come termine raggruppato
^b Negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza di bronchite, ipercolesterolemia, iperlipidemia, aumento delle ALT e aumento delle AST è risultata non comune.
^c Negli studi clinici sulla patologia reumatologica, la frequenza è risultata comune per l'acne e non comune per l'orticaria.
^d Negli studi clinici sulla colite ulcerosa, la frequenza è risultata comune per l'acne; il dolore addominale è stato meno frequente con upadacitinib rispetto al placebo.
^e Reazioni gravi di ipersensibilità incluse reazione anafilattica e angioedema.
^f La maggior parte degli eventi è riportata come carcinoma a cellule basali e carcinoma a cellule squamose della cute.
^g Nella malattia di Crohn, la frequenza è risultata comune per l'acne e non comune per l'orticaria e l'aumento di peso.
^h L'infezione polmonare è risultata comune nella malattia di Crohn e non comune nelle altre indicazioni.
ⁱ La frequenza è basata su studi clinici sulla malattia di Crohn.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Artrite reumatoide

Infezioni

Negli studi clinici controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD, la frequenza delle infezioni nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib è stata del 27,4% rispetto al 20,9% del gruppo placebo. Negli studi controllati con metotrexato (MTX) la frequenza delle infezioni nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo sottoposto a monoterapia con 15 mg di upadacitinib è stata del 19,5% rispetto al 24,0% del gruppo che aveva assunto MTX. Nel lungo termine, la percentuale complessiva di infezioni per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 (2 630 pazienti) è stato di 93,7 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi clinici controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD, la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib è stata del 1,2% rispetto allo 0,6% del gruppo placebo. Negli studi controllati con MTX la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo sottoposto a monoterapia con 15 mg di upadacitinib è stata dello 0,6% rispetto allo 0,4% del gruppo che aveva assunto MTX. Nel lungo

termine, la percentuale complessiva di infezioni gravi per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 è stata di 3,8 eventi per 100 pazienti-anno. L'infezione grave più comune è stata la polmonite. La percentuale di infezioni gravi è rimasta stabile con l'esposizione a lungo termine.

Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)

Negli studi clinici controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD, la frequenza delle infezioni opportunistiche nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib è stata dello 0,5% rispetto allo 0,3% del gruppo placebo. Negli studi controllati con MTX non ci sono stati casi di infezioni opportunistiche nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo sottoposto a monoterapia con 15 mg di upadacitinib mentre nel gruppo che aveva assunto MTX si è registrata una frequenza dello 0,2%. La percentuale complessiva di infezioni opportunistiche a lungo termine per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 è stata di 0,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Il tasso a lungo termine di herpes zoster per il gruppo trattato con 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 è stato di 3,7 eventi per 100 pazienti-anno. La maggior parte degli eventi di herpes zoster ha riguardato un singolo dermatoma ed era non grave.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD della durata massima di 12/14 settimane sono stati osservati aumenti dell'alanina transaminasi (ALT) e dell'aspartato transaminasi (AST) ≥ 3 volte il limite superiore della norma (ULN) in almeno una misurazione nel 2,1% e 1,5% dei pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib rispetto all'1,5% e allo 0,7% rispettivamente dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi di aumento delle transaminasi epatiche è risultata asintomatica e transitoria.

Negli studi controllati con MTX con una durata massima di 12/14 settimane sono stati osservati aumenti dell'ALT e dell'AST ≥ 3 volte l'ULN in almeno una misurazione nello 0,8% e 0,4% dei pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib rispetto all'1,9% e allo 0,9% rispettivamente dei pazienti trattati con MTX.

Il modello e l'incidenza dell'incremento dell'ALT/AST sono rimasti stabili nel tempo anche negli studi di estensione a lungo termine.

Aumento dei lipidi

Il trattamento con 15 mg di upadacitinib è stato associato ad aumenti dei parametri lipidici inclusi colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL. Non vi è stato alcun cambiamento nel rapporto LDL/HDL. Gli incrementi sono stati osservati a 2-4 settimane di trattamento e sono rimasti stabili durante un trattamento più a lungo termine. Tra i pazienti degli studi controllati con valori al basale inferiori ai limiti specificati, sono state osservate le seguenti frequenze relative ai pazienti che hanno riportato valori superiori ai limiti specificati in almeno un'occasione nel corso di 12/14 settimane (compresi i pazienti che avevano un valore elevato isolato):

- Colesterolo totale $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL): 62% vs 31% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo LDL $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL): 42% vs 19% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo HDL $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL): 89% vs 61% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Trigliceridi $\geq 2,26$ mmol/L (200 mg/dL): 25% vs 15% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo

Creatinfosfochinasi

Negli studi controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD della durata massima di 12/14 settimane sono stati osservati aumenti dei valori della CPK. Nell'arco di 12/14 settimane sono stati riportati incrementi della CPK > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) nell'1,0% e nello 0,3% dei pazienti rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo. La maggior parte degli incrementi > 5 volte l'ULN sono stati transitori e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. I valori medi della CPK sono aumentati entro le 4 settimane con un aumento medio di 60 U/L a 12 settimane e poi sono rimasti stabili ad un valore aumentato, anche con una terapia prolungata.

Neutropenia

Negli studi controllati verso placebo con terapia di fondo a base di DMARD della durata massima di 12/14 settimane, la riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di 1×10^9 cellule/L in almeno una misurazione si è verificata nell'1,1% e < 0,1% dei pazienti rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo. Negli studi clinici il trattamento è stato interrotto in risposta a un'ANC < 1×10^9 cellule/L (vedere paragrafo 4.2). La conta media dei neutrofili è diminuita nel corso delle 4-8 settimane. Le diminuzioni della conta dei neutrofili nel tempo sono rimaste stabili a un valore inferiore rispetto al basale, anche con una terapia estesa.

Artrite psoriasica

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con artrite psoriasica attiva trattati con 15 mg di upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con artrite reumatoide. Nei pazienti trattati con upadacitinib in associazione alla terapia con MTX è stato osservato un tasso più elevato di infezioni gravi (rispettivamente 2,6 eventi per 100 pazienti-anno e 1,3 eventi per 100 pazienti-anno) e aumento delle transaminasi epatiche (aumento di Grado 3 delle ALT e tassi più alti rispettivamente di 1,4% e 0,4%) rispetto ai pazienti trattati con la monoterapia.

Spondiloartrite assiale

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da spondiloartrite assiale attiva trattati con 15 mg di upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

Dermatite atopica

Infezioni

Nel periodo controllato con placebo degli studi clinici, la frequenza delle infezioni nell'arco di 16 settimane nei gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stata rispettivamente del 39% e del 43% rispetto al 30% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 98,5 e 109,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi clinici controllati con placebo, la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 16 settimane nei gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stata rispettivamente dello 0,8% e dello 0,4% rispetto allo 0,6% del gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 2,3 e 2,8 eventi per 100 pazienti-anno.

Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)

Nel periodo controllato con placebo degli studi clinici, tutte le infezioni opportunistiche riportate (escluse la TB e l'herpes zoster) erano eczema *herpeticum*. La frequenza dell'eczema *herpeticum* nell'arco di 16 settimane nei gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stata rispettivamente dello 0,7% e dello 0,8% rispetto allo 0,4% nel gruppo placebo. Il tasso di eczema *herpeticum* a lungo

termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 1,6 e 1,8 eventi per 100 pazienti-anno. È stato riportato un caso di candidiasi esofagea con upadacitinib 30 mg.

Il tasso di herpes zoster a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 3,5 e 5,2 eventi per 100 pazienti-anno. La maggior parte degli eventi di herpes zoster ha riguardato un singolo dermatoma ed erano non gravi.

Anomalie di laboratorio

Le variazioni dose-dipendenti dell'aumento delle ALT e/o delle AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), dei parametri lipidici, dei valori di CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) e della neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ cellule/L) associate al trattamento con upadacitinib sono state simili a quelle osservate negli studi clinici sulla patologia reumatologica.

Negli studi sulla dermatite atopica sono stati osservati piccoli aumenti del colesterolo LDL dopo la settimana 16.

Colite ulcerosa

Il profilo complessivo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da colite ulcerosa è risultato generalmente coerente con quello osservato nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Con un periodo di trattamento di induzione di 16 settimane è stato osservato un tasso più elevato di herpes zoster rispetto a un periodo di trattamento di induzione di 8 settimane.

Infezioni

Negli studi di induzione controllati con placebo, la frequenza di infezione nell'arco di 8 settimane nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg rispetto al gruppo placebo è stata rispettivamente del 20,7% e del 17,5%. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza di infezione nell'arco di 52 settimane nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 38,4% e del 40,6%, rispetto al 37,6% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni a lungo termine con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 73,8 e 82,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi di induzione controllati con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 8 settimane sia nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg sia nel gruppo placebo è stata dell'1,3%. Non sono state osservate ulteriori infezioni gravi nell'arco di 8 settimane di trattamento prolungato con upadacitinib 45 mg. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 52 settimane nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 3,2% e del 2,4%, rispetto al 3,3% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a lungo termine nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 4,1 e 3,9 eventi per 100 pazienti-anno. L'infezione grave riportata più frequentemente nelle fasi di induzione e di mantenimento è stata la polmonite da COVID-19.

Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)

Negli studi di induzione controllati con placebo nell'arco di 8 settimane, la frequenza di infezione opportunistica (escluse tubercolosi e herpes zoster) è stata dello 0,4% nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e dello 0,3% nel gruppo placebo. Non sono state osservate ulteriori infezioni opportunistiche (escluse tubercolosi e herpes zoster) nell'arco di 8 settimane di trattamento prolungato con upadacitinib 45 mg. Nello studio di mantenimento controllato con placebo nell'arco di 52 settimane, la frequenza di infezione opportunistica (escluse tubercolosi e herpes zoster) nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente dello 0,8% e dello 0,4%, rispetto allo 0,8% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni opportunistiche (escluse tubercolosi e herpes zoster) a lungo termine per i gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 0,6 e 0,3 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi di induzione controllati con placebo nell'arco di 8 settimane, la frequenza di herpes zoster nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg è stata dello 0,6% e dello 0% nel gruppo placebo. La frequenza di herpes zoster è stata del 3,9% nell'arco di 16 settimane di trattamento con upadacitinib 45 mg. Nello studio di mantenimento controllato con placebo nell'arco di 52 settimane, la frequenza di herpes zoster nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 4,4% e del 4,0%, rispetto allo 0% nel gruppo placebo. Il tasso di herpes zoster a lungo termine per i gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 5,7 e 6,3 eventi per 100 pazienti-anno.

Anomalie di laboratorio

Negli studi clinici di induzione e di mantenimento, le alterazioni di laboratorio di ALT aumentata e/o AST aumentata ($\geq 3 \times \text{ULN}$), valori di CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) e neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ cellule/L) associate al trattamento con upadacitinib sono state generalmente simili a quelle osservate negli studi clinici sulla patologia reumatologica e sulla dermatite atopica. Per questi parametri di laboratorio sono state osservate variazioni dose-dipendenti associate al trattamento con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

Negli studi di induzione controllati con placebo fino a un massimo di 8 settimane, si sono verificate diminuzioni della conta dei linfociti al di sotto di $0,5 \times 10^9$ cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nel 2,0% e nello 0,8% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo fino a un massimo di 52 settimane, si sono verificate diminuzioni della conta dei linfociti al di sotto di $0,5 \times 10^9$ cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nell'1,6%, nello 0,8% e nello 0,8% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg, nel gruppo trattato con upadacitinib 30 mg e nel gruppo placebo. Negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta a un'ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con upadacitinib nel corso del tempo non sono state osservate variazioni medie rilevanti nelle conte dei linfociti.

Sono stati osservati aumenti dei parametri lipidici a 8 settimane di trattamento con upadacitinib 45 mg e sono rimasti generalmente stabili con il trattamento a più lungo termine con upadacitinib 15 mg e 30 mg. Tra i pazienti degli studi di induzione controllati con placebo con valori al basale inferiori ai limiti specificati, sono state osservate le seguenti frequenze relative ai pazienti che hanno riportato valori superiori ai limiti specificati in almeno un'occasione nel corso di 8 settimane (compresi i pazienti che avevano un valore elevato isolato):

- Colesterolo totale $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL): 49% vs 11% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo LDL $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL): 27% vs 9% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo HDL $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL): 79% vs 36% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Trigliceridi $\geq 2,26$ mmol/L (200 mg/dL): 6% vs 4% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo

Malattia di Crohn

Complessivamente, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da malattia di Crohn trattati con upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto per upadacitinib.

Infezioni gravi

Negli studi di induzione controllati con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 12 settimane nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nel gruppo placebo è stata rispettivamente dell'1,9% e dell'1,7%. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 52 settimane nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 3,2% e del 5,7%, rispetto al 4,5% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a lungo termine per i gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg nei pazienti che hanno risposto a

upadacitinib 45 mg come trattamento di induzione è stato rispettivamente di 5,1 e 7,3 eventi per 100 pazienti-anno. Le infezioni gravi riportate più frequentemente negli studi di induzione e di mantenimento sono state le infezioni gastrointestinali.

Perforazioni Gastrointestinali

Durante il periodo controllato con placebo negli studi clinici di induzione di fase 3, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 1 paziente (0,1%) trattato con upadacitinib 45 mg e in nessun paziente che ha ricevuto placebo per 12 settimane. In tutti i pazienti trattati con upadacitinib 45 mg (n=938) durante gli studi di induzione, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 4 pazienti (0,4%).

Nel periodo a lungo termine controllato con placebo, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 1 paziente trattato con placebo (0,7 per 100 pazienti-anno), 1 paziente trattato con upadacitinib 15 mg (0,4 per 100 pazienti-anno) e 1 paziente trattato con upadacitinib 30 mg (0,4 per 100 pazienti-anno). In tutti i pazienti che hanno ricevuto il trattamento di salvataggio con upadacitinib 30 mg (n=336), la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 3 pazienti (0,8 per 100 pazienti-anno) nel trattamento a lungo termine.

Anomalie di laboratorio

Negli studi clinici di induzione e di mantenimento, le alterazioni di laboratorio di ALT aumentata e/o AST aumentata ($\geq 3 \times \text{ULN}$), valori di CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ cellule/L) e parametri lipidici associati al trattamento con upadacitinib sono state generalmente simili a quelle osservate negli studi clinici sulla patologia reumatologica, sulla dermatite atopica e sulla colite ulcerosa. Per questi parametri di laboratorio sono state osservate variazioni dose-dipendenti associate al trattamento con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

Negli studi di induzione controllati con placebo fino a un massimo di 12 settimane, si sono verificate diminuzioni delle conte dei linfociti al di sotto di $0,5 \times 10^9$ cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nel 2,2% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nel 2,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo fino a un massimo di 52 settimane, si sono verificate diminuzioni delle conte dei linfociti al di sotto di $0,5 \times 10^9$ cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nel 4,6% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg, nel 5,2% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 30 mg e nell'1,8% dei pazienti nel gruppo placebo. Negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta a un'ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con upadacitinib nel corso del tempo non sono state osservate variazioni medie rilevanti nelle conte dei linfociti.

Negli studi di induzione controllati con placebo fino a un massimo di 12 settimane, si sono verificate diminuzioni della concentrazione di emoglobina al di sotto di 8 g/dL in almeno una misurazione, rispettivamente nel 2,7% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nell'1,4% dei pazienti nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo fino a un massimo di 52 settimane, si sono verificate diminuzioni della concentrazione di emoglobina al di sotto di 8 g/dL in almeno una misurazione, rispettivamente nell'1,4% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg, nel 4,4% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 30 mg e nel 2,8% dei pazienti nel gruppo placebo. Negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta a un'Hb < 8 g/dL (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con upadacitinib nel corso del tempo non sono state osservate variazioni medie rilevanti nella concentrazione di emoglobina.

Anziani

Esistono dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni affetti da dermatite atopica, nei quali complessivamente è stato osservato un tasso più elevato di reazioni avverse con la dose di 30 mg di upadacitinib rispetto alla dose di 15 mg.

Esistono dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni affetti da colite ulcerosa e malattia di Crohn, nei quali complessivamente è stato osservato un tasso più elevato di reazioni avverse con la dose di 30 mg di upadacitinib rispetto alla dose di 15 mg nel trattamento di mantenimento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Negli studi di fase 3 è stato trattato un totale di 343 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da dermatite atopica, di cui 167 sono stati esposti alla dose di 15 mg. Il profilo di sicurezza di upadacitinib 15 mg negli adolescenti è stato simile a quello rilevato negli adulti. La sicurezza e l'efficacia della dose di 30 mg negli adolescenti sono ancora in fase di studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici upadacitinib è stato somministrato fino a dosi equivalenti per quanto riguarda l'AUC giornaliera a 60 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Le reazioni avverse sono state paragonabili a quelle osservate a dosi più basse e non sono state identificate tossicità specifiche. Circa il 90% di upadacitinib nella circolazione sistemica viene eliminato entro 24 ore dalla somministrazione (entro l'intervallo di dosi valutato negli studi clinici). In caso di sovradosaggio si raccomanda di monitorare il paziente per rilevare segni e sintomi di reazioni avverse. I pazienti che sviluppano reazioni avverse devono ricevere un trattamento adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA44

Meccanismo d'azione

Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (JAK). Le JAK sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali di citochine o di fattori di crescita coinvolti in una vasta gamma di processi cellulari tra cui le risposte infiammatorie, l'emopoiesi e la sorveglianza immunitaria. La famiglia di enzimi JAK comprende quattro membri, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, che lavorano in coppia per fosforilare e attivare trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (STAT). Questa fosforilazione, a sua volta, modula l'espressione genica e la funzione cellulare. JAK1 è importante nei segnali delle citochine infiammatorie mentre JAK2 è importante per la maturazione dei globuli rossi e i segnali JAK3 svolgono un ruolo nella sorveglianza immunitaria e nella funzione dei linfociti.

Nei test cellulari umani upadacitinib inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2. La dermatite atopica è causata da citochine pro-infiammatorie (tra cui IL-4, IL-13,

IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- γ) che trasducono segnali attraverso la via JAK1. L'inibizione di JAK1 con upadacitinib riduce la segnalazione di molti mediatori responsabili di segni e sintomi della dermatite atopica quali lesioni cutanee eczematose e prurito. Le citochine pro-infiammatorie (principalmente IL-6, IL-7, IL-15 e IFN γ) trasducono segnali attraverso la via JAK1 e sono coinvolte nella patologia delle malattie infiammatorie intestinali. L'inibizione di JAK1 con upadacitinib modula la segnalazione delle citochine JAK-dipendenti alla base del processo infiammatorio e dei segni e dei sintomi delle malattie infiammatorie intestinali.

Effetti farmacodinamici

Inibizione della fosforilazione di STAT3 indotta da IL-6 e della fosforilazione di STAT5 indotta da IL-7

In volontari sani la somministrazione di upadacitinib (formulazione a rilascio immediato) ha determinato un'inibizione della fosforilazione di STAT3 indotta da IL-6 (JAK1/JAK2) e della fosforilazione di STAT5 indotta da IL-7 (JAK1/JAK3) dose-dipendenti e concentrazione-dipendenti nel sangue intero. L'inibizione massima è stata osservata 1 ora dopo la somministrazione ed è tornata al valore vicino al basale entro la fine dell'intervallo di somministrazione.

Linfociti

Nei pazienti con artrite reumatoide, il trattamento con upadacitinib è stato associato a un lieve aumento transitorio dell'ALC media rispetto al basale fino alla settimana 36. L'ALC media è gradualmente tornata ai livelli rilevati al basale o vicino a essi nel corso del trattamento continuato.

hsCRP

Nei pazienti con artrite reumatoide, il trattamento con upadacitinib è stato associato a riduzioni rispetto al basale dei livelli medi della hsCRP già dalla settimana 1 e tali valori sono stati mantenuti nel corso del trattamento continuato.

Studi sui vaccini

L'influenza di upadacitinib sulla risposta umorale a seguito della somministrazione del vaccino adiuvato con glicoproteina E ricombinante per l'herpes zoster è stata valutata in 93 pazienti con artrite reumatoide in trattamento stabile con upadacitinib 15 mg. Il 98% dei pazienti era in trattamento concomitante con metotrexato. Il 49% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi orali al basale. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti con una risposta umorale soddisfacente definita come un aumento ≥ 4 volte della concentrazione pre-vaccinazione dei livelli di titolo di anti-glicoproteina E alla settimana 16 (4 settimane dopo la seconda dose di vaccino). La risposta umorale alla vaccinazione nei pazienti in trattamento con upadacitinib 15 mg è risultata soddisfacente in 79/90 (88% [95% IC: 81,0 ; 94,5]) pazienti alla settimana 16.

L'influenza di upadacitinib sulla risposta umorale a seguito della somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato inattivato (13-valente, adsorbito) è stata valutata in 111 pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento stabile con upadacitinib 15 mg (n=87) o 30 mg (n=24). Il 97% dei pazienti (n=108) era in trattamento concomitante con metotrexato. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti con risposta umorale soddisfacente definita come un aumento ≥ 2 volte della concentrazione di anticorpi in almeno 6 su 12 antigeni pneumococcici (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, e 23F) dal basale alla settimana 4. I risultati alla settimana 4 hanno dimostrato una risposta umorale soddisfacente nel 67,5% (IC al 95%: 57,4; 77,5) e nel 56,5% (IC al 95%: 36,3; 76,8) dei pazienti in trattamento rispettivamente con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, di fase 3 in pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa che soddisfacevano i criteri di classificazione ACR/EULAR 2010 (vedere Tabella 4). I pazienti di età pari o superiore a 18 anni erano eleggibili all'inclusione. Al basale è stata richiesta la presenza di almeno 6 articolazioni dolenti e di 6 articolazioni tumefatte e di prove dell'infiammazione sistemica basata su un incremento della hsCRP. In quattro studi sono state previste fasi di estensione a lungo termine fino ad un massimo di 5 anni e in uno studio (SELECT-COMPARE) è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino ad un massimo di 10 anni.

L'analisi primaria per ciascuno di questi studi ha incluso tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di upadacitinib o placebo mentre l'imputazione non responder è stata utilizzata per endpoint categorici.

Tra gli studi di fase 3, l'efficacia osservata con upadacitinib 15 mg una volta al giorno è stata generalmente simile a quella osservata con upadacitinib 30 mg una volta al giorno.

Tabella 4 Riassunto degli studi clinici

Nome dello studio	Popolazione (n)	Bracci di trattamento	Principali misure di esito
SELECT-EARLY	MTX-naïve ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: remissione clinica (DAS28-CRP) alla settimana 24 • Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) • ACR50 • Progressione radiografica (mTSS) • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 14 • Remissione clinica (DAS28-CRP) • ACR20 • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Rigidità mattutina
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Con terapia di fondo con csDMARD	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 12 • Remissione clinica (DAS28-CRP) • ACR20 • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Bassa attività di malattia (CDAI) • Rigidità mattutina • FACIT-F

Nome dello studio	Popolazione (n)	Bracci di trattamento	Principali misure di esito
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Placebo Adalimumab 40 mg <p>Con terapia di fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> Endpoint primario: remissione clinica (DAS28-CRP) alla settimana 12 Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) ACR20 Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) vs adalimumab Progressione radiografica (mTSS) Funzione fisica (HAQ-DI) SF-36 PCS Bassa attività di malattia (CDAI) Rigidità mattutina FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Placebo <p>Con terapia di fondo con csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 12 ACR20 Funzione fisica (HAQ-DI) SF-36 PCS

Abbreviazioni: ACR20 (o 50) = miglioramento $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$) dell'American College of Rheumatology; bDMARD = farmaco antireumatico biologico modificante la malattia, CRP = proteina C-reattiva, DAS28 = Disease Activity Score 28 articolazioni, mTSS = Total Sharp Score modificato, csDMARD = farmaco antireumatico sintetico convenzionale modificante la malattia, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary, CDAI = Clinical Disease Activity Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, IR = responder inadeguato, MTX=metotrexato, n = numero randomizzato

^a I pazienti erano naïve a MTX o non ricevevano più di 3 dosi settimanali di MTX

^b I pazienti hanno manifestato una risposta inadeguata a MTX

^c Pazienti che hanno manifestato una risposta inadeguata ai csDMARD; i pazienti con precedente esposizione al massimo a un bDMARD erano idonei (fino al 20% del numero totale dei pazienti) se avevano avuto un'esposizione limitata (< 3 mesi) o avevano dovuto interrompere l'assunzione del bDMARD a causa di intollerabilità

^d Pazienti che avevano avuto una risposta inadeguata a MTX; i pazienti con precedente esposizione al massimo a un bDMARD (ad eccezione di adalimumab) erano idonei (fino al 20% del numero totale dei pazienti dello studio) se avevano avuto un'esposizione limitata (< 3 mesi) o avevano dovuto interrompere l'assunzione del bDMARD a causa di intollerabilità

^e Pazienti che avevano presentato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un bDMARD

Risposta clinica

Remissione e bassa attività di malattia

Negli studi, una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg ha raggiunto una bassa attività di malattia (DAS28-CRP $\leq 3,2$) e la remissione clinica (DAS28-CRP <2,6) rispetto a placebo, MTX o adalimumab (Tabella 5). Rispetto ad adalimumab, sono stati raggiunti tassi significativamente più alti di bassa attività di malattia alla settimana 12 in SELECT-COMPARE. Nel complesso, sia la bassa attività di malattia sia i tassi di remissione clinica erano coerenti tra le popolazioni di pazienti, con o senza MTX. A 3 anni, 297/651 (45,6%) e 111/327 (33,9%) pazienti

hanno continuato il trattamento originariamente randomizzato a upadacitinib 15 mg o adalimumab rispettivamente nello studio SELECT-COMPARE e, 216/317 (68,1%) e 149/315 (47,3%) pazienti hanno continuato il trattamento originariamente randomizzato a upadacitinib 15 mg o MTX in monoterapia rispettivamente nello studio SELECT-EARLY. Tra i pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato, la bassa attività di malattia e la remissione clinica sono state mantenute fino a 3 anni.

Risposta ACR

In tutti gli studi, il numero di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg che hanno ottenuto risposte ACR20, ACR50 e ACR70 a 12 settimane è stato superiore rispetto a quelli trattati con placebo, MTX o adalimumab (Tabella 5). Il tempo all'insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 1 per ACR20. Tra i pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato sono stati osservati tassi di risposta durevoli (con o senza MTX), con risposte ACR20/50/70 mantenute fino a 3 anni.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg, da solo o in associazione con csDMARD, ha portato a miglioramenti nei singoli componenti ACR, inclusi conteggi delle articolazioni dolenti e tumefatte, valutazioni globali di paziente e medico, HAQ-DI, valutazione del dolore e hsCRP.

Tabella 5 Risposta e remissione

Studio	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MT X	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
Settimana											
LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% di pazienti)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (% di pazienti)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% di pazienti)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% di pazienti)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% di pazienti)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (% di pazienti)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g

24 ^c /26 ^d	38	56 ^g				22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g					47 ^h	34		

Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento dell'American College of Rheumatology $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$); ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = remissione clinica; CRP = proteina C-reattiva, DAS28 = Disease Activity Score 28 articolazioni; IR = responder inadeguato; LDA = Low Disease Activity; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX

^f confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo o MTX

^g confronto nominale $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX

^h confronto nominale $p \leq 0,001$ upadacitinib vs adalimumab

ⁱ confronto nominale $p \leq 0,01$ upadacitinib vs adalimumab

^j confronto nominale $p < 0,05$ upadacitinib vs adalimumab

^k confronto nominale $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo o MTX

^l confronto nominale $p < 0,05$ upadacitinib vs MTX

Nota: dati alla settimana 48, derivati dall'analisi per gruppi di randomizzazione sul set totale di dati (Full analysis set - FAS) utilizzando la metodica Non-Responder Imputation

Risposta radiografica

L'inibizione della progressione del danno strutturale articolare è stata valutata utilizzando il Total Sharp Score modificato (mTSS) e i suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento della rima articolare, alle settimane 24/26 e alla settimana 48 negli studi SELECT-EARLY e SELECT-COMPARE.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato un'inibizione significativamente maggiore della progressione del danno strutturale articolare rispetto al placebo in associazione con MTX in SELECT-COMPARE e in monoterapia rispetto a MTX in SELECT-EARLY (Tabella 6). Le analisi dei punteggi di erosione e restringimento della rima articolare sono risultati coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione di mTSS ≤ 0) è stata significativamente più alta con upadacitinib 15 mg in entrambi gli studi. L'inibizione della progressione del danno strutturale articolare è stata mantenuta fino alla settimana 96 in entrambi gli studi per i pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato a upadacitinib 15 mg (sulla base dei risultati disponibili di 327 pazienti nello studio SELECT-COMPARE e di 238 pazienti nello studio SELECT-EARLY).

Tabella 6 Alterazioni radiografiche

Studio	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale					
Settimana 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Settimana 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^d					
Settimana 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Settimana 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Abbreviazioni: ADA = adalimumab; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib					
^a Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 48 sono derivati mediante estrapolazione lineare					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Nessuna progressione definita come variazione mTSS ≤ 0					
^e confronto nominale $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX					
^f confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo o MTX					
^g confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX					

Risposta della funzione fisica e risultati correlati alla salute

Il trattamento con upadacitinib 15 mg, da solo o in associazione con csDMARD, ha determinato un miglioramento significativamente maggiore della funzione fisica rispetto a tutti i comparatori misurati mediante HAQ-DI (vedere Tabella 7). Il miglioramento dell'HAQ-DI è stato mantenuto fino a 3 anni nei pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato a upadacitinib 15 mg sulla base dei risultati disponibili degli studi SELECT-COMPARE e SELECT-EARLY.

Tabella 7 Variazione media rispetto al basale in HAQ-DI^{a, b}

Studio	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Punteggio al basale, media	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Settimana 12 ^c /14 ^d	-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
Settimana 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a I dati mostrati rappresentano il valore medio

^b Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0 = punteggio migliore, 3 = punteggio peggiore; 20 quesiti; 8 categorie: vestirsi e lavarsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare e attività.

^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX

^h confronto nominale $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX

ⁱ confronto nominale $p \leq 0,01$ upadacitinib vs adalimumab

Negli studi SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT e SELECT-COMPARE, il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato un miglioramento significativamente maggiore della durata media della rigidità articolare mattutina rispetto a placebo o MTX.

Negli studi clinici, i pazienti trattati con upadacitinib hanno riportato miglioramenti significativi nella qualità della vita riferita dal paziente, come misurato dal punteggio Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary rispetto al placebo e al MTX. Inoltre, i pazienti trattati con upadacitinib hanno riportato miglioramenti significativi nella stanchezza, come misurato dal punteggio Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F), rispetto a placebo.

Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in due studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, controllati con placebo, in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con artrite psoriasica attiva da moderata a severa. Tutti i pazienti presentavano artrite psoriasica attiva da almeno 6 mesi in base ai Criteri di Classificazione per l'Artrite Psoriasica (CASPAR), almeno 3 articolazioni dolenti, almeno 3 articolazioni tumefatte e psoriasi a placche attiva o anamnesi di psoriasi a placche. In entrambi gli studi, l'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ACR20 alla settimana 12.

SELECT-PsA 1 è stato uno studio di 24 settimane su 1.705 pazienti che hanno mostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un DMARD non biologico. Al basale, 1.393 pazienti (82%) assumevano almeno un DMARD non biologico concomitante; 1.084 pazienti (64%) ricevevano solo MTX concomitante e 311 pazienti (18%) erano in monoterapia. I pazienti hanno ricevuto 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno, adalimumab o placebo. Alla settimana 24, tutti i pazienti

randomizzati al placebo sono passati al trattamento in cieco con 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno. Nello studio SELECT-PsA 1 è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 5 anni.

SELECT-PsA 2 è stato uno studio di 24 settimane su 642 pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un DMARD biologico. Al basale, 296 pazienti (46%) assumevano almeno un DMARD non biologico concomitante, 222 pazienti (35%) ricevevano solo MTX concomitante e 345 pazienti (54%) erano in monoterapia. I pazienti hanno ricevuto 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno o placebo. Alla settimana 24, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento in cieco con 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno. Nello studio SELECT-PsA 2 è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 3 anni.

Risposta clinica

In entrambi gli studi, una percentuale maggiore e statisticamente significativa di pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib ha ottenuto una risposta ACR20 rispetto al placebo alla settimana 12 (Tabella 8). Il tempo di insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 2 per ACR20.

Il trattamento con 15 mg di upadacitinib ha portato a miglioramenti nei singoli componenti ACR, inclusi la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, le valutazioni globali di paziente e medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e hsCRP rispetto al placebo.

Nello studio SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg ha raggiunto la non inferiorità rispetto ad adalimumab nella percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta ACR20 alla settimana 12; tuttavia, non è stato possibile dimostrare la superiorità rispetto ad adalimumab.

In entrambi gli studi sono state osservate risposte coerenti in monoterapia o in combinazione con metotrexato per l'endpoint primario ed i principali endpoint secondari.

L'efficacia di upadacitinib 15 mg è stata dimostrata indipendentemente dai sottogruppi valutati tra cui IMC (Indice di Massa Corporea) al basale, hsCRP al basale e numero di DMARD non biologici precedenti (≤ 1 o >1).

Tabella 8 Risposta clinica in SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2

Studio	SELECT-PsA 1 DMARD-IR non-biologico			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	36 (32; 41)	71 (66; 75) ^f	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Differenza dal placebo (IC al 95%)	35 (28; 41) ^{d,e}		-	33 (24; 42) ^{d,e}	
Settimana 24	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
Settimana 56		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
Settimana 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
Settimana 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
Settimana 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
Settimana 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)

Studio	SELECT-PsA 1 DMARD-IR non-biologico			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
MDA, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
Settimana 24	12 (9; 15)	37 (32; 41) ^e	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) ^e
Settimana 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Risoluzione dell'entesite (LEI=0), % dei pazienti (IC al 95%)^a					
Settimana 12	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
Settimana 24	32 (27; 39)	54 (48; 60) ^e	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Settimana 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Risoluzione della dattilite (LDI=0), % dei pazienti (IC al 95%)^b					
Settimana 12	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
Settimana 24	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
Settimana 56		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PASI75, % di pazienti (IC al 95%)^c					
Settimana 16	21 (16; 27)	63 (56; 69) ^e	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) ^e
Settimana 24	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
Settimana 56		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PASI90, % di pazienti (IC al 95%)^c					
Settimana 16	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
Settimana 24	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
Settimana 56		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$) dell'American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; bDMARD = farmaco antireumatico biologico modificante la malattia; IR = responder inadeguato; MDA = attività minima di malattia; PASI75 (o 90) = miglioramento $\geq 75\%$ (o $\geq 90\%$) dello Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>I pazienti che hanno interrotto il trattamento randomizzato o che presentavano dati mancanti alla settimana di valutazione sono stati conteggiati come non responder nelle analisi. In relazione alla MDA, alla risoluzione dell'entesite ed alla risoluzione della dattilite alla settimana 24/56, i soggetti trattati con farmaco di salvataggio alla settimana 16 sono stati conteggiati come non responder nelle analisi.</p> <p>^a Nei pazienti con entesite al basale (rispettivamente n=241, 270 e 265 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=144 e 133 per SELECT-PSA 2)</p> <p>^b Nei pazienti con dattilite al basale (rispettivamente n=126, 136 e 127 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=64 e 55 per SELECT-PSA 2)</p> <p>^c Nei pazienti con psoriasi BSA $\geq 3\%$ al basale (rispettivamente n=211, 214 e 211 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=131 e 130 per SELECT-PSA 2)</p> <p>^d Endpoint primario</p> <p>^e Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo</p> <p>^f Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs adalimumab (test di non inferiorità)</p>					

Risposta radiografica

Nello studio SELECT-PsA 1, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa in termini di variazione, rispetto al basale, del Total Sharp Score modificato (mTSS) e dei suoi componenti quali il punteggio di erosione e quello di assottigliamento dello spazio articolare, alla settimana 24.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato un'inibizione maggiore statisticamente significativa della progressione del danno articolare strutturale rispetto al placebo alla settimana 24 (Tabella 9). I punteggi di erosione e di assottigliamento dello spazio articolare sono risultati coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione di

mTSS $\leq 0,5$) è risultata maggiore con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo alla settimana 24.

Tabella 9 Variazioni radiografiche in SELECT-PsA 1

Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale (IC al 95%)			
Settimana 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
Settimana 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^b, % (IC al 95%)			
Settimana 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Settimana 56 ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Abbreviazioni: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 56 sono ricavati mediante estrapolazione lineare ^b Nessuna progressione definita in termini di variazione mTSS $\leq 0,5$ ^c Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo			

Risposta della funzione fisica e risultati correlati alla salute

Nello studio SELECT-PsA 1, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal basale nella funzionalità fisica, come da valutazione dell'indice HAQ-DI alla settimana 12 (-0,42 [IC al 95%: -0,47; -0,37]) rispetto al placebo (-0,14 [IC al 95%: -0,18; -0,09]); il miglioramento nei pazienti trattati con adalimumab è stato pari a -0,34 (IC al 95%: -0,38; -0,29). Nello studio SELECT-PsA 2, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal basale nell'HAQ-DI alla settimana 12 (-0,30 [IC al 95%: -0,37; -0,24]) rispetto al placebo (-0,10 [IC al 95%: -0,16; -0,03]). In entrambi gli studi, il miglioramento della funzionalità fisica si è mantenuto fino alla settimana 56.

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante SF-36v2. In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento maggiore e statisticamente significativo rispetto al basale nel punteggio Physical Component Summary rispetto al placebo alla settimana 12. In entrambi gli studi, i miglioramenti rispetto al basale si sono mantenuti fino alla settimana 56.

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale in termini di stanchezza, misurato mediante il punteggio FACIT-F, alla settimana 12 rispetto al placebo. In entrambi gli studi, i miglioramenti rispetto al basale si sono mantenuti fino alla settimana 56.

Al basale, la spondilite psoriasica è stata riportata nel 31% e nel 34% dei pazienti rispettivamente dello studio SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2. I pazienti affetti da spondilite psoriasica trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti rispetto al basale nei punteggi dell'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) rispetto al placebo alla settimana 24. In entrambi gli studi, i miglioramenti rispetto al basale si sono mantenuti fino alla settimana 56.

Spondiloartrite assiale

Spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con spondiloartrite assiale non radiografica attiva. Lo studio SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) è uno studio controllato con placebo di 52 settimane su 314 pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica attiva con una risposta inadeguata ad almeno due FANS o intolleranza o

controindicazione per i FANS. I pazienti dovevano aver presentato segni oggettivi di infiammazione indicati dai livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP) (definiti come > limite superiore della norma) e/o sacroileite nella risonanza magnetica per immagini (RMI), e nessuna evidenza radiografica di danno strutturale a carico delle articolazioni sacroiliache. Alle visite di screening e al basale, i pazienti presentavano una malattia attiva come definita dall'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e un punteggio di valutazione del mal di schiena totale espresso dal paziente (Patient's Assessment of Total Back Pain score) ≥ 4 basato su una scala di valutazione numerica (NRS, Numerical Rating Scale) da 0 a 10. Al basale, i pazienti presentavano sintomi di spondiloartrite assiale non radiografica per una media di 9,1 anni e il 29,1% dei pazienti era in trattamento concomitante con csDMARD. Il 32,9% dei pazienti ha avuto una risposta inadeguata o un'intolleranza alla terapia con bDMARD. I pazienti hanno ricevuto 15 mg di upadacitinib una volta al giorno o placebo. Alla settimana 52, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento con upadacitinib 15 mg una volta al giorno. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) alla settimana 14. Nello studio è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a un massimo di 2 anni. Finora sono disponibili e presentati solo i dati di efficacia fino alla settimana 14.

Risposta clinica

Nello studio SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto al placebo alla settimana 14 (Tabella 10).

È stata osservata una differenza numerica tra i gruppi di trattamento a tutti i timepoint dalla settimana 2 alla settimana 14.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato miglioramenti nei singoli componenti ASAS (valutazione globale del paziente dell'attività della malattia, valutazione del mal di schiena totale, infiammazione e funzionalità) e altri parametri dell'attività della malattia, tra cui hsCRP, rispetto al placebo alla settimana 14.

L'efficacia di upadacitinib 15 mg è stata dimostrata nei sottogruppi, inclusi sesso, IMC al basale, durata dei sintomi della spondiloartrite assiale non radiografica, hsCRP al basale, sacroileite alla RMI e uso precedente dei bDMARD.

Tabella 10. Risposta clinica nello studio SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % di pazienti (IC al 95%)^a		
Settimana 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Differenza dal placebo (IC al 95%)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % di pazienti (IC al 95%)^a		
Settimana 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Variazione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)		
Settimana 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b

Abbreviazioni: ASAS20 (o ASAS40) = miglioramento $\geq 20\%$ (o $\geq 40\%$) dell'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society); ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

^a Una risposta ASAS20 (ASAS40) è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) e un miglioramento assoluto rispetto al basale di ≥ 1 (≥ 2) unità (intervallo da 0 a 10) in ≥ 3 domini su 4 (valutazione globale del paziente, mal di schiena Totale, funzionalità ed infiammazione) e nessun peggioramento del potenziale dominio residuo (definito come peggioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità per ASAS20 o definita come peggioramento di > 0 unità per ASAS40).

^b Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo

^c Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo

Per gli endpoint binari, i risultati si basano sui valori imputati ai non responder in combinazione con i valori imputati multipli. Per gli endpoint continui, i risultati si basano sulla variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, utilizzando modelli a effetti misti per l'analisi delle misurazioni ripetute.

Risposta della funzione fisica e risultati correlati alla salute

I pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo della funzione fisica dal basale rispetto al placebo, come da valutazione mediante BASFI alla settimana 14.

I pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nel mal di schiena totale e nel mal di schiena notturno rispetto al placebo alla settimana 14.

I pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute e nella salute generale, misurati rispettivamente tramite il questionario sulla qualità della vita della spondilite anchilosante (ASQoL) e l'indice ASAS (ASAS Health Index), rispetto al placebo alla settimana 14.

Misurazione oggettiva dell'infiammazione

I segni di infiammazione sono stati valutati mediante RMI ed espressi in termini di variazione rispetto al basale del punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per le articolazioni sacroiliache. Alla settimana 14, è stato osservato un miglioramento significativo dei segni infiammatori a carico delle articolazioni sacroiliache nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo.

Spondilite anchilosante (SA, spondiloartrite assiale radiografica)

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, controllati con placebo in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con spondilite anchilosante attiva in base all'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e al punteggio di Valutazione del Mal di Schiena Totale espresso dal Paziente (Patient's Assessment of Total Back Pain score) ≥ 4 . In entrambi gli studi è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 2 anni.

SELECT-AXIS 1 è uno studio di 14 settimane controllato con placebo su 187 pazienti affetti da spondilite anchilosante con risposta inadeguata ad almeno due FANS o intolleranza o controindicazione per i FANS e non precedentemente esposti ai DMARD biologici. Al basale, i pazienti presentavano sintomi di spondilite anchilosante per una media di 14,4 anni e circa il 16% dei pazienti assumeva un csDMARD concomitante. I pazienti hanno ricevuto 15 mg di upadacitinib una volta al giorno o placebo. Alla settimana 14, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento con 15 mg di upadacitinib una volta al giorno. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) alla settimana 14.

SELECT-AXIS 2 (SA) è uno studio di 14 settimane controllato con placebo su 420 pazienti affetti da spondilite anchilosante con precedente esposizione ai bDMARD (il 77,4% mostrava una mancanza di efficacia a un inibitore del TNF o a un inibitore dell'interleuchina-17 (IL-17i), il 30,2% ha mostrato intolleranza, e il 12,9% aveva avuto una precedente esposizione a due bDMARD ma senza una mancanza di efficacia). Al basale, i pazienti presentavano sintomi di spondilite anchilosante per una media di 12,8 anni e circa il 31% dei pazienti era in trattamento concomitante con csDMARD. I pazienti hanno ricevuto upadacitinib 15 mg una volta al giorno o placebo. Alla settimana 14, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento con upadacitinib 15 mg una volta al giorno. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) alla settimana 14.

Risposta clinica

In entrambi gli studi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto al placebo alla settimana 14 (Tabella 11). Una differenza numerica tra i gruppi di trattamento è stata osservata dalla settimana 2 nello studio SELECT-AXIS 1 e dalla settimana 4 nello studio SELECT-AXIS 2 (SA) per ASAS40.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato miglioramenti nei singoli componenti ASAS (valutazione globale del paziente dell'attività della malattia, valutazione del mal di schiena totale, infiammazione e funzionalità) e altri parametri dell'attività della malattia, tra cui hsCRP, alla settimana 14 rispetto al placebo.

L'efficacia di upadacitinib 15 mg è stata dimostrata indipendentemente dai sottogruppi valutati, inclusi sesso, IMC al basale, durata dei sintomi della Spondilite Anchilosante (SA), hsCRP al basale e uso precedente di bDMARD.

Tabella 11 Risposta clinica

Studio	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naïve		SELECT-AXIS 2 (SA) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Gruppo di trattamento				
N	94	93	209	211
ASAS40, % di pazienti (IC al 95%)^{a,b}				
Settimana 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Differenza dal placebo (IC al 95%)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % di pazienti (IC al 95%)^a				
Settimana 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^e	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)				
Settimana 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^e	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)				
Settimana 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
Variatione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)				
Settimana 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^e	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)				
Settimana 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c

Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)				
Settimana 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
Miglioramento Maggiore ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)				
Settimana 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^e
<p>^a Una risposta ASAS20 (ASAS40) è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) e un miglioramento assoluto rispetto al basale di ≥ 1 (≥ 2) unità (intervallo da 0 a 10) in ≥ 3 domini su 4 (Valutazione Globale del Paziente, Mal di Schiena Totale, Funzionalità ed Infiammazione) e nessun peggioramento del potenziale dominio residuo (definito come peggioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità per ASAS20 o come peggioramento di > 0 unità per ASAS40).</p> <p>^b Endpoint primario</p> <p>^c Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo</p> <p>^d Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo</p> <p>^e Confronto non corretto per la molteplicità</p> <p>^f Analisi post-hoc per SELECT-AXIS 1 non corretta per molteplicità</p> <p>Per gli endpoint binari, i risultati alla settimana 14 si basano sull'analisi dei valori imputati ai non responder (SELECT-AXIS 1) e sui valori imputati ai non responder in combinazione con i valori imputati multipli (SELECT-AXIS 2 [SA]). Per gli endpoint continui, i risultati alla settimana 14 si basano sulla variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, utilizzando modelli misti per l'analisi delle misurazioni ripetute.</p>				

Nello studio SELECT-AXIS 1, l'efficacia è stata mantenuta per 2 anni, come valutato dagli endpoint presentati nella Tabella 11.

Risposta in termini di funzionalità fisica e risultati correlati alla salute

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo della funzionalità fisica rispetto al basale in confronto al placebo, come da valutazione della variazione rispetto al basale mediante BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alla settimana 14. Nello studio SELECT-AXIS 1, il miglioramento nel BASFI è stato mantenuto per 2 anni.

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nel mal di schiena totale e nel mal di schiena notturno rispetto al placebo alla settimana 14.

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute e nella salute generale, misurati rispettivamente tramite ASQoL e l'indice ASAS (ASAS Health Index), rispetto al placebo alla settimana 14.

Entesite

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti con entesite preesistente (n=310) trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo dell'entesite rispetto al placebo, come misurato dalla variazione rispetto al basale del punteggio MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) alla settimana 14.

Mobilità spinale

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo della mobilità spinale rispetto al placebo, come misurato dalla variazione rispetto al basale di BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) alla settimana 14.

Misurazione oggettiva dell'inflammazione

I segni di infiammazione sono stati valutati mediante Risonanza Magnetica (RM) ed espressi in termini di variazione rispetto al basale del punteggio SPARCC per la colonna vertebrale. In entrambi gli studi, alla settimana 14 è stato osservato un miglioramento significativo dei segni infiammatori a carico della colonna vertebrale nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo. Nello studio SELECT-AXIS 1, il miglioramento dell'inflammazione valutato mediante RMI è stato mantenuto per 2 anni.

Dermatite atopica

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg e 30 mg somministrati una volta al giorno sono state valutate in tre studi multicentrici di fase 3 randomizzati, in doppio cieco (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 e AD UP) per un totale di 2.584 pazienti (di età pari o superiore a 12 anni). Upadacitinib è stato valutato in 344 pazienti adolescenti e 2.240 pazienti adulti con dermatite atopica (AD, *Atopic Dermatitis*) da moderata a severa non adeguatamente controllata dai medicinali per uso topico. Al basale, i pazienti dovevano soddisfare tutte le seguenti condizioni: un punteggio di valutazione globale dello sperimentatore (vIGA-AD, *validated Investigator Global Assessment-Atopic Dermatitis*) ≥ 3 nella valutazione complessiva della AD (eritema, indurimento/formazione di papule ed essudazione/formazione di croste) secondo una scala di severità crescente da 0 a 4, un punteggio di estensione e severità dell'eczema (EASI, *Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 (punteggio composto che valuta l'estensione e la gravità di eritema, edema/formazione di papule, lesioni da grattamento e lichenificazione in 4 sedi corporee differenti), un coinvolgimento minimo dell'area della superficie corporea (BSA, *Body Surface Area*) $\geq 10\%$ ed un punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS (NRS, *Numerical Rating Scale*) ≥ 4 .

In tutti e tre gli studi, i pazienti hanno ricevuto upadacitinib una volta al giorno a una dose di 15 mg, 30 mg o placebo per 16 settimane. Nello studio AD UP, i pazienti hanno ricevuto anche corticosteroidi topici concomitanti (TCS, *Topical Corticosteroids*). Al termine del periodo in doppio cieco, i pazienti originariamente randomizzati a upadacitinib hanno continuato a ricevere la stessa dose fino alla settimana 260. I pazienti del gruppo placebo sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 15 mg o 30 mg di upadacitinib fino alla settimana 260.

Caratteristiche al basale

Negli studi in monoterapia (MEASURE UP 1 e 2), il 50,0% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 3 (moderato) e il restante 50,0% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 4 (grave). Il punteggio EASI medio al basale era di 29,3 e il valore medio al basale del punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS era di 7,3. Nello studio con TCS concomitanti (AD UP), il 47,1% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 3 (moderato) e il restante 52,9% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 4 (severo). Il punteggio EASI medio al basale era di 29,7 e il valore medio al basale del punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS era di 7,2.

Risposta clinica

Studi in monoterapia (MEASURE UP 1 E MEASURE UP 2) e con TCS concomitanti (AD UP)

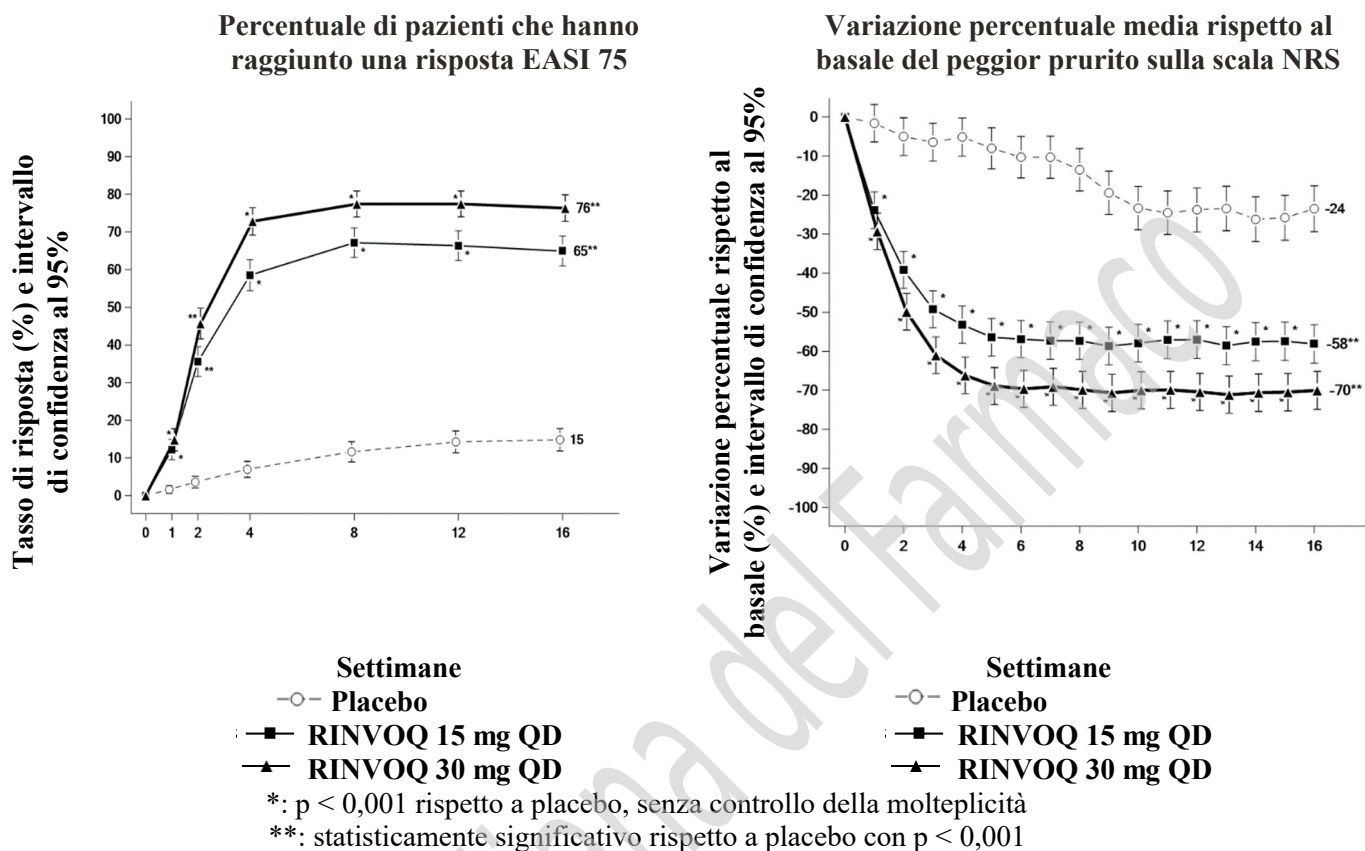
Una percentuale significativamente più elevata di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg o 30 mg ha raggiunto un punteggio vIGA-AD pari a 0 o 1, EASI 75 o un miglioramento ≥ 4 punti del peggior prurito sulla scala NRS rispetto al gruppo placebo alla settimana 16. Sono stati inoltre ottenuti rapidi miglioramenti della clearance cutanea e del prurito (vedere Tabella 12).

La Figura 1 mostra la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta EASI 75 e la variazione percentuale media rispetto al basale del peggior prurito sulla scala NRS fino alla settimana 16, rispettivamente per gli studi MEASURE UP 1 e 2.

Tabella 12 Risultati di efficacia di upadacitinib

Studio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Numero di soggetti randomizzati	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Endpoint alla Settimana 16, % di responder (IC al 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (co-primario)	8 (5; 12)	48 ^d (42; 54)	62 ^d (56; 68)	5 (2; 7)	39 ^d (33; 45)	52 ^d (46; 58)	11 (7; 14)	40 ^d (34; 45)	59 ^d (53; 64)
EASI 75 ^a (co-primario)	16 (12; 21)	70 ^d (64; 75)	80 ^d (75; 84)	13 (9; 17)	60 ^d (54; 66)	73 ^d (68; 78)	26 (21; 31)	65 ^d (59; 70)	77 ^d (72; 82)
EASI 90 ^a	8 (5; 11)	53 ^d (47; 59)	66 ^d (60; 71)	5 (3; 8)	42 ^d (37; 48)	58 ^d (53; 64)	13 (9; 17)	43 ^d (37; 48)	63 ^d (58; 69)
EASI 100 ^a	2 (0; 3)	17 ^d (12; 21)	27 ^d (22; 32)	1 (0; 2)	14 ^d (10; 18)	19 ^d (14; 23)	1 (0; 3)	12 ^e (8; 16)	23 ^d (18; 27)
NRS peggior prurito ^c (miglioramento ≥ 4 punti)	12 (8; 16)	52 ^d (46; 58)	60 ^d (54; 66)	9 (6; 13)	42 ^d (36; 48)	60 ^d (54; 65)	15 (11; 19)	52 ^d (46; 58)	64 ^d (58; 69)
Endpoint a insorgenza precoce, % di responder (IC al 95%)									
EASI 75 ^a (Settimana 2)	4 (1; 6)	38 ^d (32; 44)	47 ^d (42; 53)	4 (1; 6)	33 ^d (27; 39)	44 ^d (38; 50)	7 (4; 10)	31 ^d (26; 36)	44 ^d (38; 50)
NRS peggior prurito (miglioramento ≥ 4 punti alla Settimana 1) ^{e,f}	0 (0; 1)	15 ^d (11; 19)	20 ^d (15; 24)	1 (0; 2)	7 ^d (4; 11)	16 ^d (11; 20)	3 (1; 5)	12 ^d (8; 16)	19 ^d (15; 24)
<p>Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder. Il numero e la percentuale di soggetti che sono stati conteggiati alla settimana 16 come non responder per EASI 75 e vIGA-AD 0/1 a causa di utilizzo della terapia di salvataggio nei gruppi placebo, upadacitinib 15 mg e upadacitinib 30 mg, sono stati rispettivamente 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) nello studio MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) nello studio MEASURE UP 2, e 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) nello studio AD UP.</p> <p>^a In base al numero di soggetti randomizzati ^b Il responder era definito come un paziente con vIGA-AD pari a 0 o 1 (“clearance completa” o “clearance quasi completa”) con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala ordinale da 0 a 4 punti ^c Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio al basale ≥ 4 sulla NRS del peggior prurito) ^d Statisticamente significativo rispetto a placebo con p < 0,001 ^e p < 0,001 rispetto a placebo, senza controllo della molteplicità ^f Negli studi MEASURE UP 1 e 2, miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo sono stati osservati a partire da 1 giorno dopo l’inizio del trattamento con upadacitinib 30 mg e 2 giorni dopo l’inizio del trattamento con upadacitinib 15 mg.</p>									

Figura 1 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta EASI 75 e variazione percentuale media rispetto al basale del peggior prurito sulla scala NRS negli studi MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2



Gli effetti del trattamento in diversi sottogruppi (peso, età, sesso, etnia e precedente trattamento sistemico con immunosoppressori) sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva dello studio.

I risultati alla settimana 16 sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg o 30 mg

Qualità della vita/esiti riportati dal paziente

Tabella 13 Risultati relativi agli esiti riportati dal paziente del trattamento con upadacitinib alla settimana 16

Studio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Gruppo di trattamento						
Numero di soggetti randomizzati	281	281	285	278	276	282
% di responder (IC al 95%)						
ADerm-SS Skin Pain (miglioramento ≥ 4 punti) ^a	15 (10; 20)	54 ^c (47; 60)	63 ^c (57; 69)	13 (9; 18)	49 ^c (43; 56)	65 ^c (59; 71)
ADerm-IS Sleep (miglioramento ≥ 12 punti) ^{a,b}	13 (9; 18)	55 ^c (48; 62)	66 ^c (60; 72)	12 (8; 17)	50 ^c (44; 57)	62 ^c (56; 69)

Studio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	DLQI 0/1 ^c	4 (2; 7)	30 ^e (25; 36)	41 ^e (35; 47)	5 (2; 7)	24 ^e (19; 29)
HADS ansia < 8 e HADS depressione < 8 ^d	14 (8; 20)	46 ^e (37; 54)	49 ^e (41; 57)	11 (6; 17)	46 ^e (38; 54)	56 ^e (48; 64)

Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder.

I valori di soglia specificati corrispondono alla differenza minima clinicamente importante (MCID, *Minimal Clinically Important Difference*) e sono stati utilizzati per determinare la risposta.

^a Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio di valutazione > MCID al basale).

^b ADerm-IS Sleep valuta la difficoltà ad addormentarsi, l'impatto sul sonno e i risvegli notturni dovuti alla AD.

^c Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei alla valutazione (pazienti con DLQI > 1 al basale).

^d Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei alla valutazione (pazienti con HADS ansia ≥ 8 o HADS depressione ≥ 8 al basale)

^e Statisticamente significativo rispetto a placebo con p < 0,001

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state valutate in tre studi clinici di fase 3, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo: due studi di induzione replicati, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) e UC-2 (U-ACCOMPLISH) e uno studio di mantenimento, UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

L'attività di malattia era basata sul punteggio Mayo adattato (aMS, adapted Mayo Score, sistema di punteggio Mayo che esclude la valutazione globale del medico), che è compreso tra 0 e 9 e contiene tre sottopunteggi da 0 (normale) a 3 (più severa) ciascuno: sottopunteggio della frequenza di evacuazione (SFS, Stool Frequency Subscore), sottopunteggio del sanguinamento del retto (RBS, Rectal Bleeding Subscore) e un sottopunteggio di endoscopia (ES) valutato a livello centrale.

Studi di induzione (UC-1 e UC-2)

Negli studi UC-1 e UC-2, 988 pazienti (rispettivamente 473 e 515 pazienti) sono stati randomizzati a upadacitinib 45 mg una volta al giorno o placebo per 8 settimane, con un rapporto di assegnazione del trattamento di 2:1, e sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Tutti i pazienti arruolati presentavano colite ulcerosa attiva da moderata a severa, definita da un aMS da 5 a 9 con un ES di 2 o 3, e avevano mostrato fallimento a un trattamento precedente, tra cui risposta inadeguata, perdita della risposta o intolleranza al trattamento precedente convenzionale e/o biologico. È stato osservato un fallimento di un trattamento precedente con almeno 1 terapia biologica (fallimento di biologico precedente) rispettivamente nel 52% (246/473) e nel 51% (262/515) dei pazienti. Il fallimento di un trattamento precedente con una terapia convenzionale, ma non con un biologico (senza fallimento di biologico precedente), è stato osservato rispettivamente nel 48% (227/473) e nel 49% (253/515) dei pazienti.

Al basale degli studi UC-1 e UC-2, il 39% e il 37% dei pazienti erano trattati con corticosteroidi, l'1,1% e lo 0,6% dei pazienti erano trattati con metotrexato e il 68% e il 69% dei pazienti erano trattati con amminosalicilati. Durante gli studi non era ammesso l'uso concomitante di tiopurina. L'attività di malattia dei pazienti era moderata (aMS ≥ 5, ≤ 7) nel 61% e nel 60% dei pazienti e severa (aMS > 7) nel 39% e nel 40% dei pazienti.

L'endpoint primario è stata la remissione clinica in base all'aMS alla settimana 8. Nella Tabella 14 sono mostrati l'endpoint primario e i principali endpoint secondari, tra cui la risposta clinica, la guarigione della mucosa, la guarigione istologica-endoscopica della mucosa e la guarigione profonda della mucosa.

Tabella 14 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e secondari principali di efficacia alla settimana 8 negli studi di induzione UC-1 e UC-2

Endpoint	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)
Remissione clinica^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Fallimento di biologico precedente ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Risposta clinica^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Fallimento di biologico precedente ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Guarigione della mucosa^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Fallimento di biologico precedente ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Fallimento di biologico precedente ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Guarigione profonda della mucosa^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Fallimento di biologico precedente ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Abbreviazioni: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = punteggio Mayo adattato (aMS, adapted Mayo Score), basato sul sistema di punteggio Mayo (esclusa la valutazione globale del medico), compreso tra 0 e 9 e contenente tre sottopunteggi da 0 (normale) a 3 (più severa) ciascuno: sottopunteggio della frequenza di evacuazione (SFS, Stool Frequency Subscore), sottopunteggio del sanguinamento del retto (RBS, Rectal Bleeding Subscore) e un sottopunteggio di endoscopia (ES) valutato a livello centrale.

⁺Il numero di pazienti con "Fallimento di biologico precedente" negli studi UC-1 e UC-2 è rispettivamente di 78 e 89 nel gruppo placebo e di 168 e 173 nel gruppo di trattamento con upadacitinib 45 mg; il numero di pazienti "Senza fallimento di biologico precedente" negli studi UC-1 e UC-2 è rispettivamente di 76 e 85 nel gruppo placebo e di 151 e 168 nel gruppo di

Endpoint	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)
trattamento con upadacitinib 45 mg.						
* p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)						
^a In base all'aMS: SFS ≤ 1 e non maggiore del basale, RBS = 0, ES ≤ 1 senza friabilità						
^b In base all'aMS: riduzione di ≥ 2 punti e ≥ 30% dal basale e diminuzione dell'RBS ≥ 1 dal basale o un RBS assoluto ≤ 1.						
^c ES ≤ 1 senza friabilità						
^d ES ≤ 1 senza friabilità e punteggio Geboes ≤ 3,1 (indicativo di infiltrazione di neutrofilo in < 5% delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione)						
^e ES = 0, punteggio di Geboes < 2 (indicativo di assenza di neutrofilo nelle cripte o nella lamina propria e nessun aumento degli eosinofili, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione)						

Attività e sintomi della malattia

Il punteggio Mayo adattato parziale (paMS, partial adapted Mayo Score) è suddiviso in SFS e RBS. La risposta sintomatica per paMS è definita come una riduzione di ≥ 1 punto e ≥ 30% dal basale e una diminuzione dell'RBS ≥ 1 o un RBS assoluto ≤ 1. È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo per paMS già alla settimana 2 (UC-1: 60,1% vs 27,3% e UC-2: 63,3% vs 25,9%).

Induzione prolungata

Un totale di 125 pazienti negli studi UC-1 e UC-2, che non hanno raggiunto la risposta clinica dopo 8 settimane di trattamento con upadacitinib 45 mg una volta al giorno, hanno iniziato un periodo di induzione prolungata in aperto di 8 settimane. Dopo il trattamento di ulteriori 8 settimane (16 settimane in totale) con upadacitinib 45 mg una volta al giorno, il 48,3% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica in base all'aMS. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento di 16 settimane con upadacitinib 45 mg una volta al giorno, il 35,7% e il 66,7% dei pazienti hanno mantenuto la risposta clinica in base all'aMS e il 19,0% e il 33,3% dei pazienti hanno raggiunto la remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52 rispettivamente con il trattamento di mantenimento con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno.

Studio di mantenimento (UC-3)

L'analisi di efficacia dello studio UC-3 è stata valutata in 451 pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica in base all'aMS in 8 settimane di trattamento di induzione con upadacitinib 45 mg una volta al giorno. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo una volta al giorno fino a un massimo di 52 settimane.

L'endpoint primario è stato la remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52. Nella Tabella 15 sono mostrati i principali endpoint secondari tra cui il mantenimento della remissione clinica, la remissione clinica senza l'utilizzo di corticosteroidi, la guarigione della mucosa, la guarigione istologica-endoscopica della mucosa e la guarigione profonda della mucosa.

Tabella 15 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e secondari principali di efficacia alla settimana 52 nello studio di mantenimento UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Differenza tra i trattamenti 15 mg vs PBO (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti 30 mg vs PBO (IC al 95%)
Remissione clinica^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Fallimento di biologico precedente ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Mantenimento della remissione clinica^b	N=54 22,2%	N=47 59,2%	N=58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Fallimento di biologico precedente	N=22 13,6%	N=17 76,5%	N=20 73,0%	62,8%	59,4%
Senza fallimento di biologico precedente	N=32 28,1%	N=30 49,4%	N=38 68,0%	21,3%	39,9%
Remissione clinica libera da corticosteroidi^c	N=54 22,2%	N=47 57,1%	N=58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Fallimento di biologico precedente	N=22 13,6%	N=17 70,6%	N=20 73,0%	57,0%	59,4%
Senza fallimento di biologico precedente	N=32 28,1%	N=30 49,4%	N=38 65,4%	21,3%	37,2%
Guarigione della mucosa^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Fallimento di biologico precedente ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Guarigione istologica-endoscopica della mucosa^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Fallimento di biologico precedente ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Guarigione profonda della mucosa^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Fallimento di biologico precedente ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Senza fallimento di biologico precedente ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Abbreviazioni: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = punteggio Mayo adattato (aMS, adapted Mayo Score), basato sul sistema di punteggio Mayo (esclusa la valutazione globale del medico), compreso tra 0 e 9 e contenente tre sottopunteggi da 0 (normale) a 3 (più severa) ciascuno: sottopunteggio della frequenza di evacuazione (SFS, Stool Frequency Subscore), sottopunteggio del sanguinamento del retto (RBS, Rectal Bleeding Subscore) e un sottopunteggio di endoscopia (ES) valutato a livello centrale.

⁺ Il numero di pazienti con “Fallimento di biologico precedente” è di 81, 71 e 73 rispettivamente nei gruppi placebo, upadacitinib 15 mg e 30 mg. Il numero di pazienti “Senza fallimento di biologico precedente” è di 68, 77 e 81 rispettivamente nei gruppi placebo, upadacitinib 15 mg e 30 mg.

* p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

^a In base all’aMS: SFS ≤ 1 e non maggiore del basale, RBS = 0, ES ≤ 1 senza friabilità

^b Remissione clinica in base all’aMS alla settimana 52 tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica alla fine della terapia di induzione.

^c Remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52 e remissione libera da corticosteroidi per ≥ 90 giorni immediatamente precedenti alla settimana 52 tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica alla fine della terapia di induzione.

^d $ES \leq 1$ senza friabilità

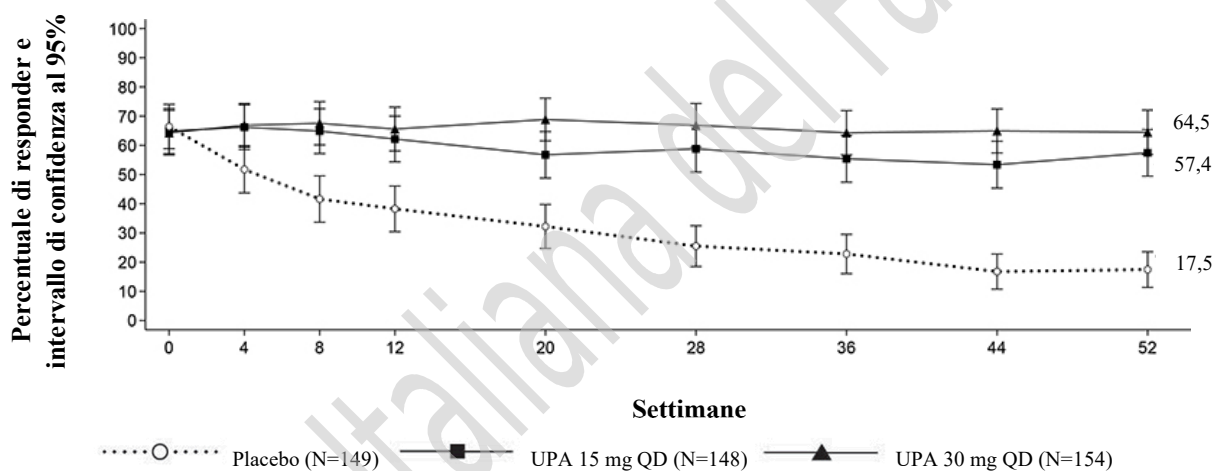
^e $ES \leq 1$ senza friabilità e punteggio Geboes $\leq 3,1$ (indicativo di infiltrazione di neutrofili in $< 5\%$ delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione).

^f $ES = 0$, punteggio di Geboes < 2 (indicativo di assenza di neutrofili nelle cripte o nella lamina propria e nessun aumento degli eosinofili, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione).

Sintomi della malattia

Rispetto al placebo, un numero maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno ha raggiunto nel tempo, fino alla settimana 52, la remissione sintomatica per paMS, definita come $SFS \leq 1$ e $RBS = 0$ (Figura 2).

Figura 2 Percentuale di pazienti con remissione sintomatica in base al punteggio Mayo parziale adattato nel tempo nello studio di mantenimento UC-3



Valutazione endoscopica

La remissione endoscopica (normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa) è definita come ES pari a 0. Alla settimana 8, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg una volta al giorno rispetto al placebo ha raggiunto la remissione endoscopica (UC-1: 13,7% vs 1,3%, UC-2: 18,2% vs 1,7%). Nello studio UC-3 una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno ha raggiunto rispetto al placebo la remissione endoscopica alla settimana 52 (24,2% e 25,9% vs 5,6%). Il mantenimento della guarigione della mucosa alla settimana 52 ($ES \leq 1$ senza friabilità) è stato osservato in una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno rispetto al placebo (61,6% e 69,5% vs 19,2%) tra i pazienti che hanno raggiunto la guarigione della mucosa alla fine dell'induzione.

Qualità della vita

I pazienti trattati con upadacitinib hanno dimostrato un miglioramento significativamente maggiore e clinicamente significativo della qualità della vita correlata alla salute misurata mediante il punteggio totale del questionario della malattia infiammatoria intestinale (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti in tutti e 4 i punteggi dei domini: sintomi sistemici (inclusa la stanchezza), attività sociale, attività emotiva e sintomi intestinali (inclusi dolore addominale e urgenza dell'evacuazione). Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 8 sono state rispettivamente di 55,3 e 21,7 in UC-1 e di 52,2 e 21,1 in UC-2 con upadacitinib 45 mg una volta al giorno rispetto al placebo. Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 52 sono state di 49,2, 58,9 e 17,9 nei pazienti trattati rispettivamente con upadacitinib 15 mg, 30 mg una volta al giorno e con placebo.

Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state valutate in tre studi clinici di fase 3, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo: due studi di induzione CD-1 (U-EXCEED) e CD-2 (U-EXCEL), seguiti da uno studio con trattamento di mantenimento di 52 settimane e di estensione a lungo termine, CD-3 (U-ENDURE). Gli endpoint co-primari erano la remissione clinica e la risposta endoscopica alla settimana 12 per gli studi CD-1 e CD-2, e alla settimana 52 per lo studio CD-3.

I pazienti arruolati avevano un'età compresa tra 18 e 75 anni e presentavano malattia di Crohn (MC) attiva da moderata a severa, definita da una frequenza di evacuazione media giornaliera di feci molto morbide o liquide (SF, Stool Frequency) ≥ 4 e/o un punteggio medio giornaliero del dolore addominale (Abdominal Pain Score, APS) ≥ 2 e un punteggio di endoscopia semplice per la MC (Simple Endoscopy Score, SES-CD) valutato a livello centrale ≥ 6 , o ≥ 4 per malattia ileale isolata, esclusa la componente stenosante. I pazienti con stenosi intestinali sintomatiche sono stati esclusi dagli studi sulla MC.

Studi di induzione (CD-1 e CD-2)

Negli studi CD-1 e CD-2, 1.021 pazienti (rispettivamente 495 e 526 pazienti) sono stati randomizzati a upadacitinib 45 mg una volta al giorno o placebo per 12 settimane, con un rapporto di assegnazione del trattamento di 2:1.

Nello studio CD-1, tutti i pazienti avevano avuto una risposta inadeguata o erano risultati intolleranti al trattamento con una o più terapie biologiche (fallimento di biologico precedente). Di questi pazienti, il 61% (301/495) aveva avuto una risposta inadeguata o era risultato intollerante a due o più terapie biologiche.

Nello studio CD-2, il 45% (239/526) dei pazienti aveva avuto una risposta inadeguata o era risultato intollerante al trattamento con una o più terapie biologiche (fallimento di biologico precedente) e il 55% (287/526) aveva avuto una risposta inadeguata o era risultato intollerante al trattamento con terapie convenzionali ma non alla terapia biologica (senza fallimento di biologico precedente).

Al basale degli studi CD-1 e CD-2, il 34% e il 36% dei pazienti erano trattati con corticosteroidi, il 7% e il 3% dei pazienti erano trattati con immunomodulatori e il 15% e il 25% dei pazienti erano trattati con amminosalicilati.

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con corticosteroidi al basale hanno iniziato un regime di riduzione graduale dei corticosteroidi a partire dalla settimana 4.

Entrambi gli studi comprendevano un periodo di trattamento esteso di 12 settimane con upadacitinib 30 mg una volta al giorno per i pazienti trattati con upadacitinib 45 mg una volta al giorno e che non avevano raggiunto una risposta clinica in base all'SF/APS (riduzione $\geq 30\%$ della SF media

giornaliera di feci molto morbide o liquide e/o riduzione $\geq 30\%$ dell'APS medio giornaliero e nessuno dei due superiore al basale) alla settimana 12.

Attività clinica e sintomi della malattia

Negli studi CD-1 e CD-2, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di remissione clinica alla settimana 12 rispetto al placebo (Tabella 16). L'insorgenza di efficacia è stata rapida ed è stata raggiunta già alla settimana 2 (Tabella 16).

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 45 mg hanno riportato un miglioramento significativamente maggiore dal basale nella stanchezza rispetto al placebo, come misurato dal punteggio FACIT-F alla settimana 12.

Valutazione endoscopica

Negli studi CD-1 e CD-2, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di risposta endoscopica alla settimana 12 rispetto al placebo (Tabella 16). Negli studi CD-1 e CD-2, una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg (rispettivamente 14% e 19%) ha ottenuto un punteggio SES-CD 0-2 rispetto al placebo (rispettivamente 0% e 5%).

Tabella 16 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e aggiuntivi di efficacia negli studi di induzione CD-1 e CD-2

Studio	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Differenza tra i trattament i (IC al 95%)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Differenza tra i trattament i (IC al 95%)
Endpoint co-primari alla settimana 12						
Remissione clinica^a	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Fallimento di terapia biologica precedente				N=78 14%	N=161 47%	33% (22; 44)
Senza fallimento di terapia biologica precedente				N=98 29%	N=189 54%	26% (14; 37)
Risposta endoscopica^b	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Fallimento di terapia biologica precedente				N=78 9%	N=161 38%	29% (19; 39)
Senza fallimento di terapia biologica precedente				N=98 16%	N=189 52%	36% (25; 46)
Endpoint aggiuntivi alla settimana 12						
Remissione clinica secondo CDAI^c	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Risposta clinica (CR-100)^d	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*

Remissione clinica libera da corticosteroidi^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19; 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22; 44)*
Remissione endoscopica^f	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Guarigione della mucosa^g	N=171 0%	N=322 17%	17% (13; 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14; 25)***
Endpoint a insorgenza precoce						
Remissione clinica alla settimana 4^a	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 alla settimana 2^d	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**
Abbreviazioni: PBO = placebo, UPA = upadacitinib * p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%) ** p < 0,01, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%) *** Confronto nominale p < 0,001 UPA vs PBO, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%) ^a SF media giornaliera ≤ 2,8 e APS medio giornaliero ≤ 1,0 e nessuno dei due superiore al basale ^b Riduzione di SES-CD > 50% rispetto al basale dello studio di induzione (o per pazienti con SES-CD di 4 al basale dello studio di induzione, riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale dello studio di induzione) ^c CDAI < 150 ^d Riduzione di almeno 100 punti nel CDAI rispetto al basale ^e Interruzione degli steroidi e raggiungimento della remissione clinica tra i pazienti trattati con steroidi al basale ^f SES-CD ≤ 4 e riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun sottopunteggio > 1 in alcuna variabile individuale ^g Sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata di 0 nei pazienti con sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata ≥ 1 al basale						

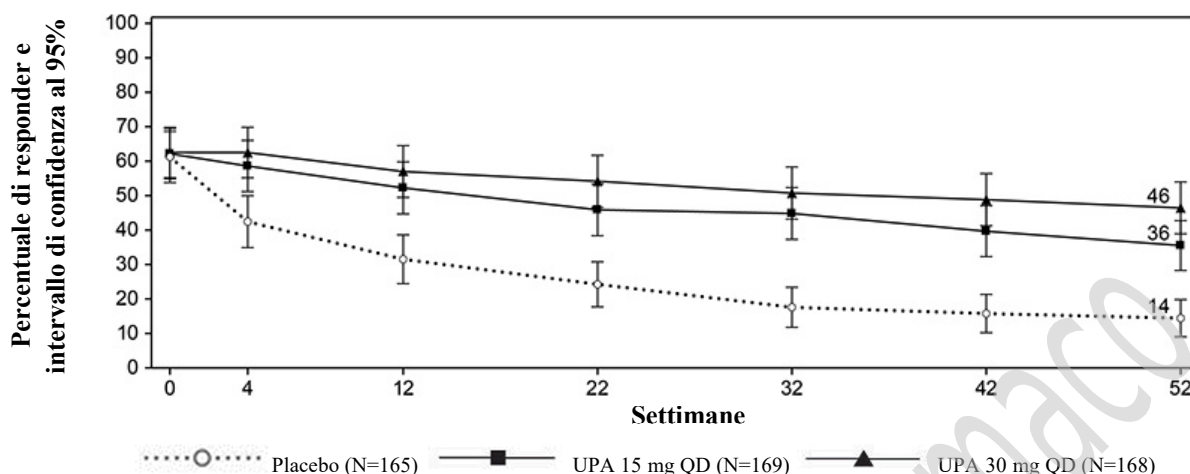
Studio di mantenimento (CD-3)

L'analisi di efficacia dello studio CD-3 ha valutato 502 pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica in base all'SF/APS in 12 settimane di trattamento di induzione con upadacitinib 45 mg una volta al giorno. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere un regime di mantenimento di upadacitinib 15 mg o 30 mg una volta al giorno o placebo per 52 settimane.

Attività clinica e sintomi della malattia

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di remissione clinica alla settimana 52 rispetto al placebo (Figura 3, Tabella 17).

Figura 3 Percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione clinica nello studio di mantenimento CD-3



I pazienti trattati con upadacitinib 30 mg hanno riportato un miglioramento significativamente maggiore dal basale nella stanchezza rispetto a placebo, come misurato dal punteggio FACIT-F alla settimana 52.

Tabella 17 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e aggiuntivi di efficacia alla settimana 52 nello studio di mantenimento CD-3

Gruppo di trattamento	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Differenza tra i trattamenti 15 mg vs PBO (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti 30 mg vs PBO (IC al 95%)
Endpoint co-primari					
Remissione clinica^a	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Fallimento di terapia biologica precedente	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Senza fallimento di terapia biologica precedente	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Risposta endoscopica^b	7%	28%	40%	21% (14; 28)*	34% (26; 41)*
Fallimento di terapia biologica precedente	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Senza fallimento di terapia biologica precedente	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Endpoint aggiuntivi					
Remissione clinica secondo CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Risposta clinica (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Remissione clinica libera da corticosteroidi^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*

Mantenimento della remissione clinica^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
Remissione endoscopica^g	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Guarigione della mucosa^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
Remissione profonda^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Abbreviazioni: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

[†] Il gruppo placebo era costituito da pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica in base all'SF/APS con upadacitinib 45 mg al termine dello studio di induzione ed erano stati randomizzati a ricevere il placebo all'inizio della terapia di mantenimento

* p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

** p < 0,01, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

*** Confronto nominale p < 0,001 UPA vs PBO, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

^a SF media giornaliera ≤ 2,8 e APS medio giornaliero ≤ 1,0 e nessuno dei due superiore al basale

^b Riduzione di SES-CD > 50% rispetto al basale dello studio di induzione (o per pazienti con SES-CD di 4 al basale dello studio di induzione, riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale dello studio di induzione)

^c CDAI < 150

^d Riduzione del CDAI ≥ 100 punti rispetto al basale

^e Liberi da corticosteroidi per 90 giorni prima della settimana 52 e del raggiungimento della remissione clinica. Tra il sottogruppo di pazienti che erano in trattamento con corticosteroidi al basale dello studio di induzione, il 38% (N=63) nel gruppo upadacitinib 15 mg, il 38% (N=63) nel gruppo upadacitinib 30 mg e il 5% (N=61) nel gruppo placebo erano liberi da corticosteroidi per 90 giorni prima della settimana 52 e in remissione clinica

^f Definito come raggiungimento della remissione clinica alla settimana 52 nei pazienti che avevano ottenuto la remissione clinica all'ingresso dello studio di mantenimento

^g SES-CD ≤ 4 e riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun sottopunteggio > 1 in alcuna variabile individuale

^h Sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata di 0 nei pazienti con sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata ≥ 1 al basale

ⁱ Remissione clinica e remissione endoscopica

I pazienti che non presentavano risposta clinica in base all'SF/APS al trattamento di induzione con upadacitinib alla settimana 12 negli studi CD-1 e CD-2 (122 pazienti) sono stati trattati con upadacitinib 30 mg una volta al giorno per ulteriori 12 settimane. Di questi pazienti, il 53% ha raggiunto la risposta clinica alla settimana 24. Dei pazienti che hanno risposto al periodo di trattamento esteso e hanno continuato a ricevere il trattamento di mantenimento con upadacitinib 30 mg, il 25% ha raggiunto la remissione clinica e il 22% ha raggiunto la risposta endoscopica alla settimana 52.

Valutazione endoscopica

Nello studio CD-3, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di risposta endoscopica alla settimana 52 rispetto al placebo (Tabella 17). In aggiunta agli endpoint endoscopici descritti nella Tabella 17, una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg (rispettivamente 11% e 21%) ha ottenuto un punteggio SES-CD 0-2 rispetto al placebo (3%) alla settimana 52. La remissione endoscopica libera da corticosteroidi tra i pazienti trattati con steroidi al basale è stata raggiunta in una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg (rispettivamente 17% e 25%) rispetto al placebo (3%) alla settimana 52.

Risoluzione delle manifestazioni extra-intestinali

La risoluzione delle manifestazioni extra-intestinali è stata osservata in una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg (25%) e in una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 30 mg (36%) rispetto al placebo (15%) alla settimana 52.

Trattamento di salvataggio

Nello studio CD-3, i pazienti che dimostravano una risposta inadeguata o una perdita della risposta durante il mantenimento erano idonei a ricevere un trattamento di salvataggio con upadacitinib 30 mg. Dei pazienti randomizzati al gruppo upadacitinib 15 mg e che hanno ricevuto il trattamento di salvataggio con upadacitinib 30 mg per almeno 12 settimane, l'84% (76/90) ha raggiunto la risposta clinica in base all'SF/APS e il 48% (43/90) ha raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo l'inizio del trattamento di salvataggio.

Esiti di qualità della vita correlata alla salute

I pazienti trattati con upadacitinib hanno ottenuto un miglioramento maggiore della qualità della vita correlata alla salute (HRQOL, health-related quality of life) misurata mediante il punteggio totale del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti in tutti e 4 i punteggi dei domini: sintomi sistemici (inclusa la stanchezza) e sintomi intestinali (inclusi dolore addominale e urgenza dell'evacuazione), nonché attività sociale e attività emotiva. Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 12 sono state rispettivamente di 46,0 e 21,6 in CD-1 e di 46,3 e 24,4 in CD-2 con upadacitinib 45 mg una volta al giorno rispetto al placebo. Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 52 sono state rispettivamente di 59,3, 64,5 e 46,4 nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg, 30 mg una volta al giorno e con placebo.

Popolazione pediatrica

Un totale di 344 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da dermatite atopica da moderata a severa è stato randomizzato attraverso i tre studi di fase 3 a ricevere 15 mg (N=114) o 30 mg (N=114) di upadacitinib o placebo corrispondente (N=116), in monoterapia o in associazione con corticosteroidi topici. L'efficacia è risultata coerente tra gli adolescenti e gli adulti. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti, con aumenti dose-dipendenti nel tasso di alcuni eventi avversi, tra cui neutropenia e herpes zoster. A entrambe le dosi, il tasso di neutropenia è stato lievemente maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. Il tasso di herpes zoster negli adolescenti con la dose di 30 mg è stato paragonabile a quello degli adulti. La sicurezza e l'efficacia della dose di 30 mg negli adolescenti sono ancora in fase di studio.

Tabella 18 Risultati di efficacia di upadacitinib negli adolescenti alla settimana 16

Studio	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Numero di soggetti adolescenti randomizzati	40	42	36	33	40	39
% di responder (IC al 95%)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0; 16)	38 (23; 53)	3 (0; 8)	42 (26; 59)	8 (0; 16)	31 (16; 45)
EASI 75 ^a	8 (0; 17)	71 (58; 85)	14 (3; 25)	67 (51; 83)	30 (16; 44)	56 (41; 72)
NRS peggior prurito ^c (miglioramento ≥ 4 punti)	15 (4; 27)	45 (30; 60)	3 (0; 8)	33 (16; 50)	13 (2; 24)	42 (26; 58)
Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo						

I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder.

^a In base al numero di soggetti randomizzati

^b Il responder era definito come un paziente con vIGA-AD pari a 0 o 1 (“clearance completa” o “clearance quasi completa”) con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala ordinale da 0 a 4 punti.

^c Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio al basale ≥ 4 sulla NRS del peggior prurito).

L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con RINVOQ in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite idiopatica cronica (comprese artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite e artrite idiopatica giovanile), dermatite atopica, colite ulcerosa e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le esposizioni plasmatiche di upadacitinib sono proporzionali alla dose nell’intervallo di dosaggio terapeutico. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro 4 giorni con accumulo minimo dopo somministrazioni multiple una volta al giorno.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di upadacitinib formulazione a rilascio prolungato, upadacitinib viene assorbito con una T_{max} mediana da 2 a 4 ore. La co-somministrazione di upadacitinib con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulle esposizioni di upadacitinib (aumento di AUC del 29% e C_{max} del 39% fino al 60%). Negli studi clinici, upadacitinib è stato somministrato indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 4.2). *In vitro*, upadacitinib è un substrato per i trasportatori di efflusso P-gp e BCRP.

Distribuzione

Upadacitinib è legato per il 52% alle proteine plasmatiche. Upadacitinib si distribuisce in modo simile tra le componenti plasmatiche e cellulari del sangue, come indicato dal rapporto sangue/plasma di 1,0.

Metabolismo

Il metabolismo di upadacitinib è mediato dal CYP3A4 con un potenziale contributo minore dal CYP2D6. L’attività farmacologica di upadacitinib è attribuita alla molecola madre. In uno studio umano con radiomarcatura, upadacitinib immodificato ha rappresentato il 79% della radioattività plasmatica totale, mentre il principale metabolita (prodotto della mono-ossidazione seguita dalla glucuronidazione) ha rappresentato il 13% della radioattività plasmatica totale. Non sono stati identificati metaboliti attivi per upadacitinib.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una singola dose di soluzione a rilascio immediato [^{14}C]-upadacitinib, upadacitinib è stato eliminato principalmente come sostanza immodificata nelle urine (24%) e nelle feci (38%). Circa il 34% della dose di upadacitinib è stato escreto come metaboliti. L’emivita media di eliminazione terminale di upadacitinib variava da 9 a 14 ore.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L’AUC di upadacitinib è risultata maggiore del 18%, 33% e 44% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 60 a 89 mL/min/1,73 m²), moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a 59 mL/min/1,73 m²) e severa (velocità

di filtrazione glomerulare stimata da 15 a 29 mL/min/1,73 m²), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. La C_{max} di upadacitinib è risultata simile nei soggetti con funzionalità renale normale e compromessa. Una compromissione renale lieve o moderata non ha un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di upadacitinib (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e moderata (Child-Pugh B) non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione di upadacitinib. L'AUC di upadacitinib è risultata più alta del 28% e del 24% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata, in confronto ai soggetti con funzionalità epatica normale. La C_{max} di upadacitinib è rimasta invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve ed è risultata maggiore del 43% nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Upadacitinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di upadacitinib non è stata ancora valutata in pazienti pediatrici con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica e le concentrazioni allo stato stazionario di upadacitinib negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica sono simili. La posologia nei pazienti adolescenti di peso compreso tra 30 kg e < 40 kg è stata determinata sulla base di modelli di popolazione farmacocinetica e di simulazione.

La farmacocinetica di upadacitinib nei pazienti pediatrici (età < 12 anni) con dermatite atopica non è stata stabilita.

Fattori intrinseci

Età, sesso, peso corporeo, popolazione ed etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione di upadacitinib. La farmacocinetica di upadacitinib è coerente tra i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, dermatite atopica, colite ulcerosa e malattia di Crohn.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica.

In uno studio di 2 anni sulla carcinogenicità nei ratti Sprague-Dawley, upadacitinib, a esposizioni (basate sull'AUC) pari a circa 4 e 10 volte la dose clinica di 15 mg, 2 e 5 volte la dose clinica di 30 mg e 1,7 e 4 volte la dose clinica di 45 mg non è risultato cancerogeno nei ratti Sprague-Dawley maschi e femmine. Upadacitinib non è risultato cancerogeno in uno studio di 26 settimane sulla carcinogenicità su topi transgenici CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacitinib non è risultato mutageno o genotossico in base a risultati di test *in vitro* e *in vivo* per mutazioni genetiche e aberrazioni cromosomiche.

In uno studio su fertilità e sviluppo embrionale precoce, upadacitinib non ha avuto effetti sulla fertilità nei ratti maschi o femmine a livelli di esposizione approssimativamente fino a 17 e 34 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD, Maximum Recommended Human Dose) di 45 mg rispettivamente nei maschi e nelle femmine, sulla base dell'AUC. In questo studio sulla fertilità nei ratti, gli aumenti correlati alla dose nei riassorbimenti fetali associati a perdite post-impianto sono stati attribuiti agli effetti sullo sviluppo/teratogeni di upadacitinib. Non sono stati osservati eventi avversi a livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica (basati sull'AUC). Le perdite post-

impianto sono state osservate a livelli di esposizione 9 volte i livelli di esposizione clinica alla MRHD di 45 mg (basati sull'AUC).

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su animali, upadacitinib è risultato teratogeno sia nei ratti sia nei conigli. Upadacitinib ha comportato aumenti di malformazioni scheletriche nei ratti rispettivamente 1,6, 0,8 e 0,6 volte i livelli di esposizione clinica (basati sull'AUC) alle dosi di 15, 30 e 45 mg (MRHD). Nei conigli è stata osservata una maggiore incidenza di malformazioni cardiovascolari rispettivamente 15, 7,6 e 6 volte i livelli di esposizione clinica alle dosi di 15, 30 e 45 mg (basati sull'AUC).

In seguito alla somministrazione di upadacitinib in ratti in allattamento, le concentrazioni di upadacitinib nel latte nel tempo sono risultate generalmente parallele a quelle nel plasma, con un'esposizione all'incirca 30 volte maggiore nel latte rispetto al plasma materno. Circa il 97% delle sostanze correlate a upadacitinib nel latte era costituito dalla molecola di upadacitinib immodificata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Mannitolo
Acido tartarico
Silice, colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Alcol polivinilico
Macrogol
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro nero (E172) (solamente per il dosaggio di 15 mg)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172) (solamente per il dosaggio di 45 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato in blister: 2 anni
Compresse a rilascio prolungato in flaconi: 3 anni

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato in blister: 2 anni
Compresse a rilascio prolungato in flaconi: 3 anni

RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nel blister o nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

RINVOO 15 mg compresse a rilascio prolungato

Blister calendario in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni contenenti 28 o 98 compresse a rilascio prolungato o confezioni multiple contenenti 84 (3 confezioni da 28) compresse a rilascio prolungato.

Flaconi in HDPE con essiccante e tappo in polipropilene in scatola contenente 30 compresse a rilascio prolungato.

Dimensioni della confezione: 1 flacone (30 compresse a rilascio prolungato) o 3 flaconi (90 compresse a rilascio prolungato).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

RINVOO 30 mg compresse a rilascio prolungato

Blister calendario in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni contenenti 28 o 98 compresse a rilascio prolungato.

Flaconi in HDPE con essiccante e tappo in polipropilene in scatola contenente 30 compresse a rilascio prolungato.

Dimensioni della confezione: 1 flacone (30 compresse a rilascio prolungato) o 3 flaconi (90 compresse a rilascio prolungato).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

RINVOO 45 mg compresse a rilascio prolungato

Blister calendario in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni contenenti 28 compresse a rilascio prolungato.

Flaconi in HDPE con essiccante e tappo in polipropilene in scatola contenente 28 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
ITALIA

e

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV, Zwolle
PAESI BASSI

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di RINVOQ in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

L'obiettivo del programma è quello di aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sui rischi di infezioni gravi ed opportunistiche inclusi tubercolosi, herpes zoster, malformazione fetale (rischio per la gravidanza), MACE, TEV e tumori maligni e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato RINVOQ, tutti gli operatori sanitari ed i pazienti/coloro che si prendono cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, dispensare o usare RINVOQ abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida per gli operatori sanitari
- Scheda per il paziente

La Guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Testo introduttivo generale che indica che l'opuscolo per gli operatori sanitari contiene informazioni importanti per supportare la discussione con i pazienti quando si prescrive upadacitinib. L'opuscolo deve fornire, inoltre, informazioni sulle misure che possono essere adottate per ridurre il rischio del paziente su aspetti chiave della sicurezza di upadacitinib.
- Indicazioni terapeutiche e posologia, fornite per sottolineare il tipo di pazienti in cui deve essere usato upadacitinib.
- Uso nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni
 - Testo per sottolineare i rischi in questi pazienti e l'uso della dose di 15 mg
- Testo per gli operatori sanitari per informare i pazienti sulla importanza della scheda per il paziente
- *Rischio di infezioni gravi ed opportunistiche tra cui la tubercolosi*
 - Testo sul rischio di infezioni durante il trattamento con upadacitinib
 - Testo sull'aumento del rischio di infezioni gravi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni
 - Dettagli su come ridurre il rischio di infezione con specifiche misure cliniche (quali parametri di laboratorio devono essere presi in considerazione prima di iniziare upadacitinib, screening per la tubercolosi (TB), immunizzazione dei pazienti in accordo alle linee guida locali ed interruzione di upadacitinib se si sviluppa un'infezione)
 - Testo sull'evitare i vaccini vivi (ad es. Zostavax) prima e durante il trattamento con upadacitinib
 - Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di herpes zoster*
 - Testo sul rischio di herpes zoster durante il trattamento di upadacitinib
 - Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di malformazione fetale*
 - Testo sulla teratogenicità di upadacitinib negli animali
 - Dettagli su come ridurre il rischio di esposizione durante la gravidanza per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili sulla base di quanto riportato di seguito: upadacitinib è controindicato durante la gravidanza, le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili devono essere avvisate del fatto che devono

utilizzare misure contraccettive efficaci sia durante il trattamento che nelle 4 settimane successive all'ultima dose di upadacitinib, e avvisare le pazienti di informare immediatamente il medico se pensano di essere incinte o se la gravidanza è confermata.

- **Rischio di MACE**
 - Nei pazienti ad alto rischio di MACE, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate, con esempi di chi potrebbe essere ad alto rischio.
 - Testo sul rischio di iperlipidemia durante la terapia con upadacitinib
 - Dettagli sul monitoraggio dei livelli di lipidi e sulla gestione di livelli elevati di lipidi in accordo alle linee guida cliniche
- **Rischio di eventi tromboembolici (TEV)**
 - Esempi di fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di evento tromboembolico venoso (TEV) in un paziente e per il quale è necessaria cautela quando si usa upadacitinib.
 - Uso di cautela nei pazienti ad alto rischio durante il trattamento con upadacitinib
 - Testo che indica che i pazienti devono essere rivalutati periodicamente per le variazioni del rischio di TEV
 - Testo sulla necessità di interrompere upadacitinib, di effettuare una valutazione e di attuare un trattamento appropriato per TEV se si sviluppano caratteristiche cliniche di trombosi venosa profonda o embolia polmonare
- **Rischio di tumore maligno**
 - Nei pazienti ad alto rischio di tumore maligno, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate, con esempi di chi potrebbe essere ad alto rischio.
 - Promemoria in merito alla necessità dell'esame periodico della cute per i pazienti.
- **Rischio di perforazione gastrointestinale**
 - Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di perforazione gastrointestinale con esempi di chi potrebbe essere a rischio.
 - Promemoria del fatto che i pazienti che presentano nuovi segni e sintomi addominali devono essere valutati prontamente per l'identificazione precoce della diverticolite o della perforazione gastrointestinale.

Informazioni sull'uso di upadacitinib nei pazienti con dermatite atopica da moderata a severa

La dose di 30 mg di upadacitinib nella dermatite atopica

- Testo sull'aumento dose-dipendente di infezioni gravi e herpes zoster con upadacitinib.
- Testo sull'aumento dose-dipendente di NMSC e tumore maligno.
- Testo sull'aumento dose-dipendente dei lipidi plasmatici con upadacitinib.
- Testo relativo al fatto che la dose di 30 mg non è raccomandata in determinate popolazioni (pazienti con compromissione renale grave e pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A4).
- Testo per sottolineare che per il trattamento deve essere usata la dose efficace più bassa di upadacitinib.

Uso di upadacitinib negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

- Promemoria del fatto che, a seconda delle linee guida locali, può essere presa in considerazione la somministrazione di vaccini vivi attenuati (ad es. varicella, MMR, BCG) negli adolescenti. Testo che avverte di non somministrare questi vaccini immediatamente prima o durante il trattamento con upadacitinib.
- Testo per ricordare agli adolescenti i potenziali rischi in gravidanza e l'uso appropriato di misure contraccettive efficaci.
- Testo per informare la paziente adolescente o il caregiver di comunicare l'eventuale inizio del menarca, qualora la paziente non lo abbia ancora avuto.

Informazioni sull'uso di upadacitinib nei pazienti affetti da colite ulcerosa (CU) o malattia di Crohn (MC) da moderata a grave

- Promemoria per rivedere il dosaggio di induzione e di mantenimento nelle informazioni sul prodotto.
- Testo sull'aumento dose-dipendente di infezioni gravi e herpes zoster con upadacitinib.
- Testo sull'aumento dose-dipendente di NMSC e tumore maligno.
- Promemoria per la dose di induzione e di mantenimento in determinate popolazioni (pazienti che assumono potenti inibitori del CYP3A4 e pazienti con compromissione renale severa).
- Testo per sottolineare che per il trattamento di mantenimento deve essere usata la dose efficace più bassa di upadacitinib.

Saranno incluse istruzioni su dove segnalare gli eventi avversi.

Saranno incluse istruzioni su come accedere alle informazioni digitali per gli operatori sanitari, se applicabile.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Foglio Illustrativo per il paziente
- Una scheda per il paziente
- **La scheda per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Dati di contatto del medico prescrittore di upadacitinib
 - Testo che indica che il paziente deve portare con sé la scheda per il paziente in qualsiasi momento e deve mostrarla agli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure (ovvero, prescrittori non di upadacitinib, operatori sanitari di pronto soccorso, ecc.)
 - Descrizione dei segni/sintomi delle infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo che possa chiedere consiglio al proprio operatore sanitario:
 - Testo per informare i pazienti e gli operatori sanitari sul rischio di vaccini vivi se somministrati durante la terapia con upadacitinib. Vengono forniti esempi di vaccini vivi.
 - Descrizione dei rischi specifici per informare il paziente e gli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure, tra cui:
 - Rischio di malattia cardiaca:
 - Descrivere i segni/sintomi di malattia cardiaca di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo che possa richiamare l'attenzione del medico
 - Un promemoria sull'uso della contraccezione, che indica che upadacitinib è controindicato durante la gravidanza e di informare i propri operatori sanitari in caso di gravidanza durante l'assunzione di upadacitinib
 - Descrizione dei segni/sintomi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare di cui il paziente deve essere a conoscenza per poter consultare un operatore sanitario
 - Promemoria del rischio di cancro. Riguardo al cancro della cute, promemoria affinché i pazienti informino il medico se notano qualsiasi nuova crescita sulla pelle.
 - Rischio di una perforazione dell'intestino – descrizione dei segni/sintomi di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo da potersi rivolgere a un operatore sanitario