

RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



**RINVOQ<sup>®</sup>**  
upadacitinib

abbvie

▼ 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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa 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.

### 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.

##### Spondilite anchilosante

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

#### 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

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 spondilite anchilosante 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.

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC, Absolute Lymphocyte Count) < 500 cellule/mm<sup>3</sup>, con una conta assoluta dei neutrofili (ANC, Absolute Neutrophil Count) < 1.000 cellule/mm<sup>3</sup> 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 neutrofili (ANC) | Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è < 1.000 cellule/mm <sup>3</sup> e può essere ripreso quando la ANC ritorna al di sopra di tale valore | Valutare al basale e, successivamente, in base alla gestione ordinaria del paziente  |
| Conta assoluta dei linfociti (ALC)  | Il trattamento deve essere interrotto se la ALC è < 500 cellule/mm <sup>3</sup> 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                            |  |
| 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  | 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia |

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I dati relativi ai pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

##### 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. L'uso di upadacitinib non è stato studiato in soggetti con malattia renale terminale.

##### 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 e negli adolescenti 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. Le compresse devono essere degluite 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**

#### Medicinali immunosoppressori

L'associazione con altri potenti immunosoppressori come azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e DMARD biologici o altri inibitori delle Janus chinasi (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. 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.

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani di età  $\geq$  a 65 anni, si deve prestare attenzione nel trattamento di tale popolazione.

#### 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). 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 o inattivati 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 l'assunzione di 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.

#### Tumori maligni

Il rischio di tumori maligni, incluso il linfoma, aumenta nei pazienti con artrite reumatoide. I medicinali immunomodulatori potrebbero far aumentare il rischio di tumori maligni, incluso il linfoma. I dati clinici sono attualmente limitati e sono in corso studi a lungo termine. Negli studi clinici su upadacitinib sono stati osservati tumori maligni. I rischi e i benefici del trattamento con upadacitinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia nei pazienti con tumore maligno noto diverso da un cancro della cute non-melanoma (NMSC, Non-Melanoma Skin Cancer) trattato con successo o quando si considera di continuare la terapia con upadacitinib nei pazienti che sviluppano un tumore maligno.

#### Cancro della cute non-melanoma (NMSC)

Sono stati riportati NMSC nei pazienti trattati con upadacitinib. Si raccomanda l'esame periodico della cute nei pazienti ad aumentato rischio di cancro della pelle.

#### 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).

#### Rischio cardiovascolare

I pazienti con artrite reumatoide presentano un maggior rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. I fattori di rischio (ad es. ipertensione, iperlipidemia) dei pazienti trattati con upadacitinib devono essere gestiti come parte del normale standard di cura.

#### Lipidi

Il trattamento con upadacitinib è stato associato ad aumento 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

Sono stati riportati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti che assumevano inibitori delle JAK, incluso upadacitinib. Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con alto rischio di TVP/EP. I fattori di rischio da tenere in considerazione per determinare il rischio di TVP/EP nei pazienti includono età avanzata, obesità, anamnesi positiva per TVP/EP, pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, immobilizzazione prolungata. In presenza delle caratteristiche cliniche della TVP/EP, il trattamento con upadacitinib deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati tempestivamente e successivamente essere sottoposti a un trattamento appropriato.

### **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 a upadacitinib può essere influenzata da medicinali che inibiscono o inducono fortemente il CYP3A4.

#### Somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A4

L'esposizione a upadacitinib aumenta quando upadacitinib è co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo e claritromicina). 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 deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Considerare eventuali alternative ai farmaci che risultano essere potenti inibitori del CYP3A4 se usati a lungo termine.

#### Somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4

L'esposizione a 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 CYP3A) 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 a upadacitinib.

#### Potenziale influenza di upadacitinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

La somministrazione di dosi multiple di 30 mg di upadacitinib una volta al giorno (dose doppia rispetto a quella raccomandata di upadacitinib) in soggetti sani ha avuto un effetto limitato sulle esposizioni plasmatiche a midazolam (substrato sensibile del farmaco per il CYP3A) (riduzione del 26% dell'AUC e della  $C_{max}$  di midazolam), indicando che 30 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 a orto-idrossi atorvastatina (principale metabolita attivo dell'atorvastatina). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A o per rosuvastatina o atorvastatina quando somministrati in concomitanza con upadacitinib.

Upadacitinib non ha effetti rilevanti sulle esposizioni plasmatiche a etinilestradiolo, levonorgestrel, metotrexato o a medicinali che sono substrati per il metabolismo da parte di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

### **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.

#### 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 *nell'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

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più comunemente riportate sono state infezioni delle vie respiratorie superiori, bronchite, nausea, creatinofoschinasi (CPK) ematica aumentata e tosse. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state le infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).

##### 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

##### Tabella 2. Reazioni avverse

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Molto comune   | Comune  | Non comune                              |
|--|--|---|---|
| Infezioni ed infestazioni  | Infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) <sup>a</sup> | Bronchite <sup>b</sup><br>Herpes zoster<br>Herpes simplex <sup>c</sup>    | Infezione polmonare<br>Candidiasi orale |
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                   |  | Neutropenia   |   |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              |  | Ipercolesterolemia  | Ipertrigliceridemia                     |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        |  | Tosse   |   |
| Patologie gastrointestinali  |  | Nausea  |   |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |  | Acne  |   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Piressia  |   |
| Esami diagnostici  |  | CPK ematica aumentata<br>ALT aumentata<br>AST aumentata<br>Peso aumentato |   |

<sup>a</sup> Comprende infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite acuta, laringite, nasofaringite, dolore orofaringeo, faringite, faringotonsillite, rinite, sinusite, tonsillite, infezione virale delle vie respiratorie superiori

<sup>b</sup> Include bronchite, bronchite virale, bronchite batterica e tracheobronchite

<sup>c</sup> Include herpes simplex ed herpes orale

#### Artrite reumatoide

##### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### 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 gravi per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 (2.630 pazienti) è stata 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. C'è stato un più alto tasso di infezioni gravi nei pazienti di età  $\geq 75$  anni, sebbene i dati siano limitati.

Le frequenze delle ADR sotto forma di infezioni per upadacitinib rispetto al placebo erano: URTI (13,5% vs 9,5%), polmonite (0,5% vs 0,3%), herpes zoster (0,7% vs 0,2%), herpes simplex (0,8% vs 0,5%) e candidiasi orale (0,4% vs  $< 0,1\%$ ). La maggior parte degli eventi di herpes zoster riguardava un singolo dermatoma ed erano non gravi.

##### 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.

#### *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)  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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.

#### *Aumenti dei lipidi*

Il trattamento con 15 mg di upadacitinib è stato associato ad aumenti dose-dipendenti 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 1.000 cellule/mm<sup>3</sup> 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  $< 1.000$  cellule/mm<sup>3</sup> (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. Un'incidenza più elevata di acne e bronchite è stata osservata nei pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib (rispettivamente 1,3% e 3,9%) in confronto al placebo (rispettivamente 0,3% e 2,7%). 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-anni e 1,3 eventi per 100 pazienti-anni) 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. È stato rilevato un tasso più elevato di infezioni gravi nei pazienti di età  $\geq 65$  anni, sebbene i dati siano limitati.

#### *Spondilite anchilosante*

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da spondilite anchilosante 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.

#### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **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

Le Janus chinasi (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.

Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle JAK. 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.

#### 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.

#### 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 3). 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. Tutti gli studi hanno incluso estensioni a lungo termine fino a 5 anni.

L'analisi primaria per ciascuno di questi studi ha incluso tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco oggetto dello studio 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 3: Riassunto degli studi clinici**

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

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

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

<sup>a</sup> I pazienti erano naïve a MTX o non ricevevano più di 3 dosi settimanali di MTX

<sup>b</sup> I pazienti hanno manifestato una risposta inadeguata a MTX

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> 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 4). 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.

#### *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 4). Il tempo all'insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 1 per ACR20. Sono stati osservati tassi di risposta durevoli (con o senza MTX), con risposte ACR20/50/70 mantenute per almeno 1 anno.

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 4: Risposta e remissione

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

Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento dell'American College of Rheumatology ≥20% (o ≥50% o ≥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

<sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>c</sup> SELECT-EARLY

<sup>d</sup> SELECT-COMPARE

<sup>e</sup> confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>f</sup> confronto corretto per la molteplicità p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>g</sup> confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>h</sup> confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs adalimumab

<sup>i</sup> confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs adalimumab

<sup>j</sup> confronto nominale p<0,05 upadacitinib vs adalimumab

<sup>k</sup> confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>l</sup> 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 5). 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.

**Tabella 5: Alterazioni radiografiche**

| Studio   | SELECT EARLY MTX-Naïve |                   | SELECT COMPARE MTX-IR |                   |           |
|--|------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------|
|  | MTX                    | UPA 15 mg         | PBO <sup>a</sup>      | UPA 15 mg         | ADA 40 mg |
| <b>Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale</b>   |                        |                   |                       |                   |           |
| Settimana 24 <sup>b/26</sup> <sup>c</sup>                                  | 0,7                    | 0,1 <sup>f</sup>  | 0,9                   | 0,2 <sup>g</sup>  | 0,1       |
| Settimana 48   | 1,0                    | 0,03 <sup>e</sup> | 1,7                   | 0,3 <sup>e</sup>  | 0,4       |
| <b>Percentuale di pazienti senza progressione radiografica<sup>d</sup></b> |                        |                   |                       |                   |           |
| Settimana 24 <sup>b/26</sup> <sup>c</sup>                                  | 77,7                   | 87,5 <sup>f</sup> | 76,0                  | 83,5 <sup>f</sup> | 86,8      |
| Settimana 48   | 74,3                   | 89,9 <sup>e</sup> | 74,1                  | 86,4 <sup>e</sup> | 87,9      |

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib  
<sup>a</sup> Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 48 sono derivati mediante estrapolazione lineare  
<sup>b</sup> SELECT-EARLY  
<sup>c</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>d</sup> Nessuna progressione definita come variazione mTSS ≤ 0  
<sup>e</sup> confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX  
<sup>f</sup> confronto corretto per la molteplicità p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX  
<sup>g</sup> confronto corretto per la molteplicità p≤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 6).

**Tabella 6: Variazione media rispetto al basale in HAQ-DI<sup>a, b</sup>**

| 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         |
| Gruppo di trattamento                     |                        |                   |                    |                   |                        |                   |                       |                     |          |                      |                   |
| 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 <sup>c/14</sup> <sup>d</sup> | -0,5                   | -0,8 <sup>h</sup> | -0,3               | -0,7 <sup>g</sup> | -0,3                   | -0,6 <sup>g</sup> | -0,3                  | -0,6 <sup>g,i</sup> | -0,5     | -0,2                 | -0,4 <sup>g</sup> |
| Settimana 24 <sup>e/26</sup> <sup>f</sup> | -0,6                   | -0,9 <sup>g</sup> |                    |                   |                        |                   | -0,3                  | -0,7 <sup>h,i</sup> | -0,6     |                      |                   |

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib  
<sup>a</sup> I dati mostrati rappresentano il valore medio  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND  
<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY  
<sup>e</sup> SELECT-EARLY  
<sup>f</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>g</sup> confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX  
<sup>h</sup> confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX  
<sup>i</sup> confronto nominale p≤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 nell'affaticamento, 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 7). 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 ( $\leq 1$  o  $>1$ ).

**Tabella 7: Risposta clinica in SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2**

| Studio   | SELECT-PsA 1<br>DMARD-IR non-biologico |                          |              | SELECT-PsA 2<br>bDMARD-IR  |                          |
|--|--|--------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|
|  | PBO                                    | UPA<br>15 mg             | ADA<br>40 mg | PBO                        | UPA<br>15 mg             |
| Gruppo di trattamento  | PBO                                    | UPA<br>15 mg             | ADA<br>40 mg | PBO                        | UPA<br>15 mg             |
| N  | 423                                    | 429                      | 429          | 212                        | 211                      |
| <b>ACR20, % di pazienti (IC al 95%)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| Settimana 12   | 36 (32; 41)                            | 71 (66; 75) <sup>f</sup> | 65 (61; 70)  | 24 (18; 30)                | 57 (50; 64)              |
| Differenza dal placebo<br>(IC al 95%)  | 35 (28; 41) <sup>d,e</sup>             |                          | -            | 33 (24; 42) <sup>d,e</sup> |                          |
| 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)              |
| <b>ACR50, % di pazienti (IC al 95%)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| 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)              |
| <b>ACR70, % di pazienti (IC al 95%)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| 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)              |
| <b>MDA, % di pazienti (IC al 95%)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| 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) <sup>e</sup> | 33 (29; 38)  | 3 (1; 5)                   | 25 (19; 31) <sup>e</sup> |
| Settimana 56   |  | 45 (40; 50)              | 40 (35; 44)  |                            | 29 (23; 36)              |
| <b>Risoluzione dell'entesite (LEI=0), % dei pazienti (IC al 95%)<sup>a</sup></b>   |  |                          |              |                            |                          |
| 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) <sup>e</sup> | 47 (42; 53)  | 15 (9; 21)                 | 43 (34; 51)              |
| Settimana 56   |  | 59 (53; 65)              | 54 (48; 60)  |                            | 43 (34; 51)              |
| <b>Risoluzione della dattilite (LDI=0), % dei pazienti (IC al 95%)<sup>b</sup></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)              |
| <b>PASI75, % di pazienti (IC al 95%)<sup>c</sup></b>                               |  |                          |              |                            |                          |
| Settimana 16   | 21 (16; 27)                            | 63 (56; 69) <sup>e</sup> | 53 (46; 60)  | 16 (10; 22)                | 52 (44; 61) <sup>e</sup> |
| 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)              |

| Studio   | SELECT-PsA 1<br>DMARD-IR non-biologico |             |             | SELECT-PsA 2<br>bDMARD-IR |             |
|--|--|-------------|-------------|---------------------------|-------------|
| PASI90, % di pazienti (IC al 95%) <sup>e</sup> |  |             |             |                           |             |
| 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) |

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

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.

<sup>a</sup> 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)  
<sup>b</sup> 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)  
<sup>c</sup> 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)  
<sup>d</sup> Endpoint primario  
<sup>e</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo  
<sup>f</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs adalimumab (test di non inferiorità)

### 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 8). 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 8: Variazioni radiografiche in SELECT-PsA 1**

| Gruppo di trattamento   | PBO               | UPA<br>15 mg                     | ADA<br>40 mg        |
|---|-------------------|----------------------------------|---------------------|
| <b>Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale (IC al 95%)</b>      |                   |                                  |                     |
| Settimana 24  | 0,25 (0,13; 0,36) | -0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup> | 0,01 (-0,11; 0,13)  |
| Settimana 56 <sup>a</sup>   | 0,44 (0,29; 0,59) | -0,05 (-0,20; 0,09)              | -0,06 (-0,20; 0,09) |
| <b>Percentuale di pazienti senza progressione radiografica<sup>b</sup>, % (IC al 95%)</b> |                   |                                  |                     |
| Settimana 24  | 92 (89; 95)       | 96 (94; 98)                      | 95 (93; 97)         |
| Settimana 56 <sup>a</sup>   | 89 (86; 92)       | 97 (96; 99)                      | 94 (92; 97)         |

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 56 sono ricavati mediante estrapolazione lineare  
<sup>b</sup> Nessuna progressione definita in termini di variazione mTSS  $\leq 0,5$   
<sup>c</sup> 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 SF36v2. 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 affaticamento, 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.

### Spondilite anchilosante

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 spondilite anchilosante attiva in base all'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$  e al punteggio di Valutazione del Mal di Schiena Totale espresso dal Paziente (Patient's Assessment of Total Back Pain score)  $\geq 4$ . Nello studio è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 2 anni.

SELECTAXIS 1 è stato uno studio di 14 settimane su 187 pazienti affetti da spondilite anchilosante con risposta inadeguata ad almeno due Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (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.

### Risposta clinica

Nello studio SELECTAXIS 1, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto al placebo alla settimana 14 (Tabella 9). Una differenza numerica tra i gruppi di trattamento è stata osservata alla settimana 2 e la risposta è stata mantenuta fino alla settimana 64.

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) e hsCRP al basale.

**Tabella 9: Risposta clinica in SELECT-AXIS 1**

| Gruppo di trattamento  | PBO                              | UPA 15 mg                         |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| N  | 94                               | 93                                |
| <b>ASAS40, % di pazienti (IC al 95%)<sup>a</sup></b>                           |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 25,5 (16,7; 34,3)                | 51,6 (41,5; 61,8)                 |
| Differenza dal placebo (IC al 95%)   | 26,1 (12,6; 39,5) <sup>b,c</sup> |                                   |
| <b>ASAS20, % di pazienti (IC al 95%)<sup>a</sup></b>                           |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 40,4 (30,5; 50,3)                | 64,5 (54,8; 74,2) <sup>e</sup>    |
| <b>Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)</b>                     |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 1,1 (0,0; 3,1)                   | 19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>    |
| <b>BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)</b>                                    |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 23,4 (14,8; 32,0)                | 45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>    |
| <b>Variazione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)</b>                |                                  |                                   |
| Settimana 14   | -0,54 (-0,71; -0,37)             | -1,45 (-1,62; -1,28) <sup>c</sup> |
| <b>Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)</b>                      |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 0                                | 16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>     |
| <b>Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)<sup>f</sup></b> |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 10,6 (4,4; 16,9)                 | 49,5 (39,3; 59,6) <sup>e</sup>    |
| <b>Miglioramento Maggiore ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)</b>                 |                                  |                                   |
| Settimana 14   | 5,3 (0,8; 9,9)                   | 32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>    |

Abbreviazioni: ASAS20 (o ASAS40) = miglioramento  $\geq 20\%$  (o  $\geq 40\%$ ) dell'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

<sup>a</sup>Una risposta ASAS20 (ASAS40) è definita come un miglioramento  $\geq 20\%$  ( $\geq 40\%$ ) e un miglioramento assoluto rispetto al basale di  $\geq 1$  ( $\geq 2$ ) unità (intervallo da 0 a 10) in  $\geq 3$  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  $\geq 1$  unità per ASAS20 o come peggioramento di  $> 0$  unità per ASAS40).

<sup>b</sup>Endpoint primario

<sup>c</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p < 0,001$  upadacitinib vs placebo

<sup>d</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p < 0,01$  upadacitinib vs placebo

<sup>e</sup> Confronto non corretto per la molteplicità

<sup>f</sup> Analisi post-hoc non corretta per molteplicità

Per gli endpoint binari, i risultati alla settimana 14 si basano sull'analisi dei valori imputati ai non responder. 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.

### Risposta in termini di funzionalità fisica

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 mediante BASFI alla settimana 14.

#### Misurazione oggettiva dell'infiammazione

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. 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.

#### Popolazione pediatrica

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) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le esposizioni plasmatiche a 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 è 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 a upadacitinib (aumento di AUC del 29% e  $C_{max}$  del 39%). 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.

#### Compromissione renale

La compromissione renale non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a upadacitinib. 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 m<sup>2</sup>), moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. La  $C_{max}$  di upadacitinib è risultata simile nei soggetti con funzionalità renale normale e compromessa.

#### Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve (ChildPugh A) e moderata (ChildPugh B) non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a 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 (ChildPugh C).

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di upadacitinib non è stata ancora valutata in una popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

#### Fattori intrinseci

Età, sesso, peso corporeo, razza ed etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a upadacitinib. La farmacocinetica di upadacitinib è coerente tra i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

### **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 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 dosi fino a 50 mg/kg/die nei maschi e 75 mg/kg/die nelle femmine. Gli aumenti correlati alla dose nei riassorbimenti fetali associati a perdite post-impianto a 25 e 75 mg/kg/die in questo studio nei ratti sono stati attribuiti agli effetti sullo sviluppo/teratogeni di upadacitinib. Upadacitinib è risultato teratogeno sia nei ratti sia nei conigli. In uno studio sullo sviluppo pre/postnatale nei ratti, non sono stati rilevati effetti materni, sul parto, sull'allattamento o sul comportamento materno, né sulla prole.

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 al farmaco nel latte era costituito da farmaco immodificato.

## **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), Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Compresse a rilascio prolungato in blister: 2 anni

Compresse a rilascio prolungato in flaconi: 3 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**

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.

### **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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2021

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

## **RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato**

PREZZO AL PUBBLICO (IVA inclusa): € 1.320,32 per confezione da 28 compresse da 15 mg a rilascio prolungato

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: H

MODALITÀ DI DISPENSAZIONE: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista (RNRL).

Le indicazioni terapeutiche "Artrite psoriasica" e "Spondilite anchilosante" approvate con Decisione della Commissione Europea del 22/01/2021 non sono ancora rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale.

abbvie