



**Informativa farmaco: Rinvoq® (upadacitinib)**  
**Seduta CTRF del 23.02.2023**

<b>Nome commerciale</b>	Rinvoq
<b>Principio attivo</b>	upadacitinib
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	<p><b>Indicazione autorizzata:</b>  Upadacitinib 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.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN:</b>  Upadacitinib è rimborsato per il trattamento della dermatite atopica grave (punteggio EASI <math>\geq 24</math>) in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- senza i fattori di rischio indicati da EMA, che hanno risposto in modo inadeguato alla ciclosporina o per i quali tale trattamento risulta essere controindicato o non tollerato;</li> <li>- con i fattori di rischio indicati da EMA (età <math>\geq 65</math> anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro), unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine).</li> </ul> <p>*il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o di fattori che controindicano il trattamento.</p>
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	Nuova indicazione
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 19/2023, GU n.22 del 27-01-2023
<b>Ditta produttrice</b>	Abbvie Srl
<b>ATC e descrizione</b>	L04AA44, immunosoppressori selettivi
<b>Formulazione</b>	compressa a rilascio prolungato
<b>Dosaggio</b>	15 mg
<b>Posologia</b>	<p><b>Adulti:</b> 15 mg o 30 mg una volta al giorno in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente. Una dose di 30 mg/die può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia o con una risposta inadeguata alla dose di 15 mg/die. Per la terapia di mantenimento deve essere</p>



	<p>considerata la dose efficace più bassa.</p> <p>Per i pazienti di età <math>\geq 65</math> anni, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno.</p> <p><u>Adolescenti (da 12 a 17 anni di età):</u> (peso <math>\geq 30</math> kg) 15 mg una volta al giorno.</p>
<b>Meccanismo di azione</b>	<p>Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (JAK), 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.</p>
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)</b>	No
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b>	No
<b>Farmaco orfano</b>	No
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	H
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	<p>Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, dermatologo (RNRL)</p>
<b>Nota AIFA</b>	No
<b>PT/PHT</b>	Scheda di prescrizione cartacea (AIFA/ospedaliera)
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	15 mg, 28 compresse: 800,00 €
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	<p>Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.</p>
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</b>	No
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b>	<p>Sì:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- artrite reumatoide da moderata a severa in pazienti adulti con risposta inadeguata/intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).</li> <li>- artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che</li> </ul>



	<p>hanno avuto una risposta inadeguata/intolleranti ad uno o più DMARD e che hanno fallito il trattamento con almeno due farmaci biologici.</p> <p>- spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale e che hanno fallito il trattamento con almeno due farmaci biologici.</p> <p>Centri individuati con Decreto n. 132 del 3.10.2022, Allegato A</p>
<p><b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati)</b> <b>Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</b></p>	<p>Sì, Dupixent e Tralokinumab. Ultimo agg. Decreto n. 132 del 03.10.2022</p>
<p><b>E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</b></p>	<p>No</p>
<p><b>Sintesi degli studi registrativi</b></p>	<p><b>Allegato 1</b></p>
<p><b>Place in therapy</b></p>	<p>Il ricorso alla terapia sistemica è raccomandato nei pazienti con dermatite atopica di grado moderato-severo, nei quali il trattamento topico e/o la fototerapia non siano risultati efficaci nel controllare segni e sintomi della malattia.</p> <p>Il trattamento sistemico della DA comprende: farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi, ciclosporina A, azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetile), farmaci biologici (dupilumab e tralokinumab) e i JAK inibitori (upadacitinib, abrodacitinib e baricitinib).</p> <p>La ciclosporina A è considerata la terapia sistemica di prima scelta nel trattamento della DA. Cicli di trattamento di 2-6 mesi possono essere sufficienti per raggiungere la remissione. In alcuni casi sono necessari trattamenti più prolungati ma comunque inferiori ai due anni.</p> <p>Azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetile sono considerati farmaci di seconda e terza scelta nel trattamento della DA (terapie off-la).</p> <p>I farmaci biologici dupilumab e tralokinumab sono rimborsati per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica grave nel caso di inefficacia o controindicazione all'uso di ciclosporina. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni con dermatite atopica grave</p>



	<p>dupilumab è rimborsato nel caso si presenti una delle seguenti caratteristiche: localizzazione in zone visibili e/o sensibili; valutazione del prurito con scala NRS <math>\geq 7</math>; valutazione della qualità della vita con indice CDLQI <math>\geq 10</math>.</p> <p>Diversamente da quanto avviene per i farmaci biologici, i JAK inibitori (eccezione fatta per baricitinib che non è rimborsato in Italia) sono rimborsati nel trattamento di pazienti adulti, con dermatite atopica grave, in caso di inefficacia o controindicazione all'uso di ciclosporina e privi di fattori di rischio EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro). Nel caso in cui il paziente presenti tali fattori di rischio, la rimborsabilità è subordinata al fallimento di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (ciclosporina, dupilumab e tralokinumab).</p> <p>G. Damiani et al. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis- Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). <i>Dermatol Ther.</i> 2019 Nov;32(6):e13121. doi: 10.1111/dth.13121. Epub 2019 Nov 7</p> <p><u>Parere congiunto dei Clinici:</u> L'ingresso dei JAK inibitori nell'armamentario terapeutico del trattamento della dermatite atopica impone un sistema di accurato monitoraggio degli eventi cardiovascolari, tromboembolici, infettivi e neoplastici; sebbene rari, sono possibili alcune reazioni avverse gravi a carico dei JAKi la cui incidenza è imprecisamente definita al di fuori degli studi clinici registrativi.</p> <p>Pertanto, nonostante il costo leggermente inferiore dei JAKi, è preferibile l'utilizzo in prima linea degli inibitori di IL perchè necessitano di monitoraggi ematocimici assidui come accade, invece, con i JAKi.</p> <p>I JAKi sono da considerarsi una seconda linea da collocare dopo il fallimento con dupilumab/tralokinumab, farmaci che hanno dimostrato un elevato grado di sicurezza a fronte di un profilo di efficacia simile. Tuttavia, i JAKi potrebbero essere utilizzati in prima linea quando si necessita di una rapida risoluzione del quadro clinico e del prurito avendo dimostrato di essere più veloci nella risoluzione di segni e sintomi a 12-16 settimane.</p>
<b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>	Non Disponibile



	Nel 2022 sono stati trattati: Dupixent <b>740 pazienti adulti</b> Adtralza <b>32 pazienti adulti</b>
<i>Indicazioni della CTRF</i>	
Attenersi alle indicazioni esposte nel place in therapy.	



## Allegato 1: sintesi degli studi registrativi

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
<p><u>MEASURE UP1</u> (NCT03569293): studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo [1,2, 3]</p>	<p>•<u>MEASURE UP1</u>: N= 847 (281 upadacitinib 15 mg, 285 upadacitinib 30 mg e 281 placebo). •<u>MEASURE UP2</u>: N= 836 (276 upadacitinib 15 mg, 282 upadacitinib 30 mg e 278 placebo).</p> <p>Criteri di inclusione: - adolescenti (<math>\geq 12</math> anni, peso <math>\geq 40</math> kg) ed adulti (<math>18 \leq \text{età} \leq 75</math>aa); - diagnosi di DA di grado moderato-severo (EASI<math>\geq 16</math>; vIGA<math>\geq 3</math>; BSA<math>\geq 10\%</math>; WP-NRS<math>\geq 4</math>;</p>	EASI 75 e vIGA 0/1 alla settimana 16	placebo	<p>L'endpoint primario EASI75 alla settimana 16 è stato raggiunto nel 70% dei pazienti nel gruppo upadacitinib 15 mg e nel 80% del gruppo upadacitinib 30 mg rispetto al 16% nel gruppo placebo (P=<math>&lt;0,001</math>). Anche la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta vIGA-AD alla settimana 16 è stata significativamente più alta nel gruppo upadacitinib 15 mg (48%) e 30 mg (62%) rispetto al gruppo placebo (8%), P= <math>&lt;0,001</math>.</p>	<p>L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i gruppi upadacitinib e maggiore rispetto al placebo. L'incidenza di infezioni gravi è risultata inferiore all'1% in tutti i bracci. Tutte le infezioni opportunistiche segnalate erano casi di eczema erpetico, la maggior parte di grado lieve/moderato, ad eccezione di un caso grave in un paziente nel gruppo upadacitinib 15 mg. L'incidenza di herpes zoster e di incrementi dei livelli di ALT o AST è stata simile nei gruppi upadacitinib e superiore rispetto al placebo. L'incidenza di anemia, neutropenia e linfopenia è stata maggiore nei gruppi upadacitinib 30 mg rispetto ai gruppi upadacitinib 15 mg e placebo. Gli eventi avversi che sono emersi più frequentemente sono stati acne, infezione del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, cefalea, aumento dei livelli plasmatici di CPK e peggioramento della DA (più frequentemente nel braccio placebo).</p>
<p><u>MEASURE UP2</u> (NCT03607422): studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo [1, 2, 3]</p>	<p>-sintomatologia di malattia da almeno 3 anni; - storia di inadeguata risposta a corticosteroidi/inibitori della calcineurina topici o documentata terapia con farmaci sistemici per la DA entro 6 mesi prima della visita di arruolamento oppure erano pazienti per i quali il topico non poteva essere utilizzato.</p>			<p>L'endpoint primario EASI75 alla settimana 16 è stato raggiunto nel 60% dei pazienti nel gruppo upadacitinib 15 mg e nel 73% del gruppo upadacitinib 30 mg rispetto al 13% nel gruppo placebo (P=<math>&lt;0,001</math>). Anche la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta vIGA-AD alla settimana 16 è stata significativamente più alta nel gruppo upadacitinib 15 mg (39%) e 30 mg (52%) rispetto al gruppo placebo (5%), P=<math>&lt;0,001</math>.</p>	<p>L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i gruppi upadacitinib e superiore a quella nel gruppo placebo. L'incidenza di infezioni gravi è risultata inferiore all'1% in tutti i gruppi di trattamento e sono stati segnalati pochi casi di infezioni opportunistiche, tutti di eczema erpetico, la maggior parte erano lievi/moderati. L'incidenza di herpes zoster è stata simile nei gruppi upadacitinib e superiore all'incidenza nel gruppo placebo. Gli incrementi dei livelli di ALT o AST sono stati leggermente superiori nei bracci upadacitinib rispetto al placebo. L'incidenza di anemia, neutropenia e linfopenia è stata maggiore nei gruppi upadacitinib 30 mg rispetto ai gruppi upadacitinib 15 mg e placebo; la maggior parte dei casi era transitoria. Gli eventi avversi emersi più frequentemente sono stati acne, infezione del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, cefalea, aumento dei livelli plasmatici di</p>



					CPK e peggioramento della DA (più frequentemente nel braccio placebo).
<p><u>AD UP</u> (NCT03568318): studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo [1,4]</p>	<p>N= 901 (300 upadacitinib 15 mg + TCS, 297 upadacitinib 30 mg + TCS e 304 placebo + TCS). Criteri di inclusione: - adolescenti (<math>\geq 12</math> anni, peso <math>\geq 40</math> kg) ed adulti (<math>18 \leq \text{età} \leq 75</math>aa ); - diagnosi di DA di grado moderato-severo (EASI<math>\geq 16</math>; vIGA<math>\geq 3</math>; BSA<math>\geq 10\%</math>; WP-NRS<math>\geq 4</math>; -sintomatologia di malattia da almeno 3 anni; - storia di inadeguata risposta a corticosteroidi/inibitori della calcineurina topici o documentata terapia con farmaci sistemici per la DA entro 6 mesi prima della visita di arruolamento oppure erano pazienti per i quali il topico non poteva essere utilizzato.</p>		<p>placebo+ corticosteridi topici (TCS)</p>	<p>La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta EASI-75 alla settimana 16 è stata significativamente più alta nel gruppo upadacitinib 15 mg +TCS (65%) e upadacitinib 30 mg +TCS (77%) rispetto al gruppo placebo +TCS (26%), <math>P &lt; 0,001</math>. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta vIGA-AD alla settimana 16 è stata significativamente più alta nel gruppo upadacitinib 15 mg +TCS (40%) e upadacitinib 30 mg +TCS (59%) rispetto al gruppo placebo +TCS (11%), <math>P &lt; 0,001</math>.</p>	<p>L'incidenza di infezioni gravi è risultata simile tra i gruppi. Tutte le infezioni opportunistiche riportate, escludendo tubercolosi ed herpes zoster, sono stati casi di eczema erpetico. L'incidenza di eczema erpetico è stata simile nei gruppi upadacitinib (+TCS) e superiore rispetto al gruppo placebo +TCS. Tutti i casi di eczema erpetico sono stati lievi /moderati. L'incidenza di herpes zoster è stata simile tra i gruppi e nessun evento è stato serio. Sono stati segnalati due tumori maligni: un cancro della pelle non-melanoma (cheratoacantoma) ed un adenocarcinoma del colon (identificati al giorno 45 e 7, rispettivamente), entrambi nel gruppo upadacitinib 30 mg +TCS. Il caso di adenocarcinoma del colon è stato considerato non correlato al farmaco. Casi di anemia sono stati riportati per 4 pazienti (tre nel gruppo upadacitinib 30 mg +TCS, ed uno nel gruppo placebo +TCS). I casi di neutropenia sono stati riportati nei gruppi di trattamento con upadacitinib +TCS con incidenza simile tra le , tutti di entità lieve /moderata. E' stata segnalata neutropenia di grado <math>\geq 3</math> per un paziente nel gruppo upadacitinib 15 mg e tre nel gruppo upadacitinib 30 mg, ed aumento dei livelli plasmatici di CPK di grado <math>\geq 3</math> in 7 pazienti nel gruppo upadacitinib 15 mg +TCS e 11 nel gruppo upadacitinib 30 mg +TCS.</p>



[1] [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), accesso al

[2] Simpson EL, Papp KA et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022 Apr 1;158(4):404-413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029.

[3] Emma Guttman-Yassky, Henrique D Teixeira et al., Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *LANCET* 2021; 397: P2151-2168, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).

[4] Reich K., Teixeira HD. et al., Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 2021; 397: 2169–81, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4)



REGIONE DEL VENETO



AZIENDA  
Z E R O