

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιδρική upadacitinib, ισοδύναμη με 15 mg upadacitinib.

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιδρική upadacitinib, ισοδύναμη με 30 mg upadacitinib.

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιδρική upadacitinib, ισοδύναμη με 45 mg upadacitinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Μωβ χρώματος, διαστάσεων 14 x 8 mm, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με εντυπωμένη την ένδειξη “a15” στη μία πλευρά.

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κόκκινου χρώματος, διαστάσεων 14 x 8 mm, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με εντυπωμένη την ένδειξη “a30” στη μία πλευρά.

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κίτρινου έως διάστικτου κίτρινου χρώματος, διαστάσεων 14 x 8 mm, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με εντυπωμένη την ένδειξη “a45” στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς σε, ή οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs). Το RINVOQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς ή εμφανίζουν δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα DMARDs. Το RINVOQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

#### Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

##### *Μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (nr-axSpA)*

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

##### *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα)*

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς στη συμβατική θεραπεία.

#### Ατοπική δερματίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

#### Ελκώδης κολίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία είτε σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

#### Νόσος του Crohn

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία είτε σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και παρακολούθηση της θεραπείας με upadacitinib θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το upadacitinib.

## Δοσολογία

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση του upadacitinib είναι 15 mg άπαξ ημερησίως.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα που δεν έχουν δείξει κλινική ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση, ενδέχεται να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων.

### Ατοπική δερματίτιδα

#### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση του upadacitinib είναι 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με βάση την ατομική εικόνα του ασθενούς.

- Η δοσολογία των 15 mg συνιστάται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Η δοσολογία των 30 mg άπαξ ημερησίως ενδέχεται να είναι κατάλληλη για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου που δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4), ή ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 15 mg άπαξ ημερησίως.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Για ασθενείς 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Εφηβοί (ηλικίας από 12 έως 17 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση του upadacitinib είναι 15 mg άπαξ ημερησίως για εφήβους βάρους τουλάχιστον 30 kg.

#### *Συγχορηγούμενες τοπικές θεραπείες*

Το upadacitinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ευαίσθητες περιοχές, όπως το πρόσωπο, ο λαιμός, οι παρατριμματικές περιοχές και οι περιοχές των γεννητικών οργάνων.

Η διακοπή της θεραπείας με upadacitinib θα πρέπει να εκτιμηθεί σε κάθε ασθενή που δεν έχει δείξει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

### Ελκώδης κολίτιδα

#### *Επαγωγή*

Η συνιστώμενη δόση επαγωγής του upadacitinib είναι 45 mg άπαξ ημερησίως για 8 εβδομάδες. Για ασθενείς, οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν επαρκές θεραπευτικό όφελος έως την εβδομάδα 8, το upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να συνεχιστεί για επιπλέον 8 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η θεραπεία με upadacitinib θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή, ο οποίος δεν εμφανίζει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους έως την εβδομάδα 16.

#### *Συντήρηση*

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης του upadacitinib είναι 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με βάση την εξατομικευμένη εικόνα του ασθενούς:

- Η δοσολογία των 15 mg συνιστάται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).

- Η δοσολογία των 30 mg άπαξ ημερησίως ενδέχεται να είναι κατάλληλη για ορισμένους ασθενείς, όπως εκείνους με υψηλό φορτίο νόσου ή όσους χρήζουν θεραπείας επαγωγής 16 εβδομάδων, οι οποίοι δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4) ή ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος στη δόση 15 mg άπαξ ημερησίως.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Για ασθενείς 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία με upadacitinib, τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να μειωθούν ή/και να διακοπούν σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική.

### Νόσος του Crohn

#### *Επαγωγή*

Η συνιστώμενη δόση επαγωγής του upadacitinib είναι 45 mg άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες. Για ασθενείς οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν επαρκές θεραπευτικό όφελος μετά την αρχική θεραπεία επαγωγής 12 εβδομάδων, ενδέχεται να αξιολογηθεί η παρατεταμένη θεραπεία επαγωγής για 12 ακόμη εβδομάδες με μια δόση 30 mg άπαξ ημερησίως. Για αυτούς τους ασθενείς, το upadacitinib θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

#### *Συντήρηση*

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης του upadacitinib είναι 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με βάση την εξατομικευμένη εικόνα του ασθενούς:

- Η δοσολογία των 15 mg συνιστάται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Η δοσολογία των 30 mg άπαξ ημερησίως ενδέχεται να είναι κατάλληλη για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου, οι οποίοι δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4) ή οι οποίοι δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος στη δόση 15 mg άπαξ ημερησίως.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Για ασθενείς 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία με upadacitinib, τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να μειωθούν ή/και να διακοπούν σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική.

### Αλληλεπιδράσεις

Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη), η συνιστώμενη δόση επαγωγής είναι 30 mg άπαξ ημερησίως και η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

### Έναρξη της δόσης

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l, απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC)  $< 1 \times 10^9$  κύτταρα/l ή σε ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb)  $< 8$  g/dl (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

## Διακοπή της δόσης

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο.

Μπορεί να χρειαστεί διακοπή της δοσολογίας για την αντιμετώπιση των μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1 Εργαστηριακές μετρήσεις και οδηγίες παρακολούθησης**

<b>Εργαστηριακή μέτρηση</b>	<b>Ενέργεια</b>	<b>Οδηγία παρακολούθησης</b>
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ANC είναι $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/l και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ο ANC επιστρέψει σε υψηλότερη τιμή	Αξιολογήστε κατά την αρχική εκτίμηση και στη συνέχεια όχι αργότερα από 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Από τότε και στο εξής αξιολογήστε σύμφωνα με την εξατομικευμένη αντιμετώπιση του ασθενούς.
Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ALC είναι $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ο ALC επιστρέψει σε υψηλότερη τιμή	
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν η Hb είναι $< 8$ g/dl και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις τα επίπεδα Hb επιστρέψουν σε υψηλότερη τιμή	
Ηπατικές τρανσαμινάσες	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν πιθανολογείται ηπατική βλάβη προκληθείσα από φάρμακα	Αξιολογήστε κατά την αρχική εκτίμηση και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση του ασθενούς.
Λιπίδια	Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία	Αξιολογήστε 12 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι

*Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα*  
Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

### Ατοπική δερματίτιδα

Για ατοπική δερματίτιδα, δεν συνιστώνται δόσεις υψηλότερες των 15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.8).

### Ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn

Για ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, δεν συνιστώνται δόσεις υψηλότερες των 15 mg άπαξ ημερησίως για θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.8). Η

ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του upadacitinib σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του upadacitinib σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2. Η χρήση του upadacitinib δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου και ως εκ τούτου δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

**Πίνακας 2 Συνιστώμενη δόση για σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία<sup>a</sup>**

Θεραπευτική ένδειξη	Συνιστώμενη δόση άπαξ ημερησίως
Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ατοπική δερματίτιδα	15 mg
Ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn	Επαγωγή: 30 mg
	Συντήρηση: 15 mg
<sup>a</sup> εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) 15 έως < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το upadacitinib δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RINVOQ σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικής έκθεσης σε εφήβους βάρους < 40 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RINVOQ σε παιδιά και εφήβους με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το RINVOQ πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να διχοτομούνται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγείται σωστά ολόκληρη η δόση.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή φυματίωση (TB) ή ενεργές σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες σε ασθενείς:

- 65 ετών και άνω
- ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως νυν ή πρώην μακροχρόνιοι καπνιστές)
- ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας)

##### Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο MACE, κακοηθειών, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας πάσης αιτιολογίας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, όπως παρατηρήθηκε σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη για το tofacitinib [έναν άλλον αναστολέα της κινάσης Janus (JAK)], το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση upadacitinib των 30 mg άπαξ ημερησίως. Επομένως, η συνιστώμενη δόση για μακροχρόνια χορήγηση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

##### Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός με άλλα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη, το tacrolimus και βιολογικά DMARDs ή με άλλους αναστολείς JAK δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες και δεν συνιστάται καθώς ο κίνδυνος επιπρόσθετης ανοσοκαταστολής δεν μπορεί να αποκλειστεί.

##### Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν upadacitinib. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν με το upadacitinib περιλάμβαναν την πνευμονία και την κυτταρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας και σήψης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν upadacitinib. Από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, με το upadacitinib αναφέρθηκαν φυματίωση, πολυδερμοτομικός έρπης ζωστήρας, στοματική/οισοφαγική καντιντίαση και κρυπτοκόκκωση.

Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη της θεραπείας με upadacitinib σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων.

Εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας πριν από την έναρξη της χορήγησης του upadacitinib σε ασθενείς:

- με χρόνια ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη
- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης
- οι οποίοι έχουν κατοικήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές ενδημικές για φυματίωση ή ενδημικές για μυκητιάσεις, ή
- με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες δύνανται να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη λοιμώξεων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με upadacitinib. Η θεραπεία με upadacitinib θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή ή ευκαιριακή λοίμωξη. Ένας ασθενής, ο οποίος

αναπτύσσει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με upadacitinib θα πρέπει να υποβληθεί σε εспеυσμένο και πλήρη διαγνωστικό έλεγχο κατάλληλο για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία με upadacitinib θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Η θεραπεία με upadacitinib μπορεί να συνεχιστεί μόλις η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο.

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων με τη δόση upadacitinib των 30 mg σε σύγκριση με τη δόση upadacitinib των 15 mg.

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και γενικά στους πληθυσμούς ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Φυματίωση*

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της θεραπείας με upadacitinib. Το upadacitinib δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη του upadacitinib σε ασθενείς με προηγούμενως μη θεραπευμένη λανθάνουσα φυματίωση ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για φυματίωση.

Συνιστάται συμβουλευτική συζήτηση με ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της φυματίωσης προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη απόφασης σχετικά με το εάν η έναρξη θεραπείας κατά της φυματίωσης είναι κατάλληλη για έναν μεμονωμένο ασθενή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη σημείων και συμπτωμάτων φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αρνητικό αποτέλεσμα στον έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων επανενεργοποίησης του ερπητοϊού (π.χ. έρπης ζωστήρας), αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα φαίνεται να είναι υψηλότερος σε Ιάπωνες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει έρπητα ζωστήρα, η διακοπή της θεραπείας με upadacitinib θα πρέπει να εξετασθεί μέχρι την αποδρομή του επεισοδίου.

Ο έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα και η παρακολούθηση για επανενεργοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με upadacitinib. Οι ασθενείς οι οποίοι ήταν θετικοί για το αντίσωμα της ηπατίτιδας C και για το RNA του ιού της ηπατίτιδας C αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς οι οποίοι ήταν θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B ή για το DNA του ιού της ηπατίτιδας B αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Εάν κατά τη διάρκεια λήψης του upadacitinib ανιχνευτεί DNA του ιού της ηπατίτιδας B, θα πρέπει να γίνει παραπομπή σε εξειδικευμένο ηπατολόγο.

### Εμβολιασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση στον εμβολιασμό με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν upadacitinib. Δεν συνιστάται η χρήση εμβολίων με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν από τη θεραπεία με upadacitinib. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με upadacitinib, οι ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιήσουν όλες τις κατάλληλες ανοσοποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων των προφυλακτικών εμβολιασμών κατά του έρπητα ζωστήρα, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1

για τα δεδομένα σχετικά με το ανοσοενισχυμένο ανασυνδυασμένο γλυκοπρωτεΐνης E εμβόλιο έρπητα ζωστήρα και με το αδρανοποιημένο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό συζευγμένο εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο) και την συγχορήγηση με upadacitinib).

### Κακοήθεια

Λέμφωμα και άλλες κακοήθειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς JAK, συμπεριλαμβανομένου του upadacitinib.

Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη του tofacitinib (έναν άλλον αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών, ιδιαίτερα καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) με το tofacitinib σε σύγκριση με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών με τη δόση upadacitinib των 30 mg σε σύγκριση με τη δόση upadacitinib των 15 mg.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε ασθενείς που είναι νυν καπνιστές ή κάπνιζαν στο παρελθόν για μεγάλο χρονικό διάστημα ή ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας), το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος (NMSC) με τη δόση upadacitinib των 30 mg σε σύγκριση με τη δόση upadacitinib των 15 mg. Συνιστάται περιοδική δερματική εξέταση για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα για εκείνους με παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος.

### Αιματολογικές διαταραχές

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $< 1 \times 10^9$  κύτταρα/l, απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l και αιμοσφαιρίνη  $< 8$  g/dl αναφέρθηκαν σε ποσοστό  $\leq 1$  % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά, ή θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, σε ασθενείς με τιμές ANC  $< 1 \times 10^9$  κύτταρα/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l ή αιμοσφαιρίνη  $< 8$  g/dl που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

### Γαστρεντερικές διατρήσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά εκκολπωματίτιδας και γαστρεντερικές διατρήσεις σε κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο γαστρεντερικής διάτρησης (π.χ. ασθενείς με εκκολπωματική νόσο, ιστορικό εκκολπωματίτιδας ή οι οποίοι λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), κορτικοστεροειδή ή οπιοειδή). Οι ασθενείς με ενεργό νόσο του Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εντερικής διάτρησης. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νέα σημεία και συμπτώματα στην περιοχή της κοιλιάς θα πρέπει να αξιολογούνται εσπευσμένα για πρόωμη αναγνώριση της εκκολπωματίτιδας ή της γαστρεντερικής διάτρησης.

### Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα

Σε κλινικές μελέτες με το upadacitinib παρατηρήθηκαν μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE).

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη του tofacitinib (έναν άλλον αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), οριζόμενα ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, με το tofacitinib σε σύγκριση με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Επομένως, σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε ασθενείς που είναι νυν καπνιστές ή κάπνιζαν στο παρελθόν για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

### Λιπίδια

Η θεραπεία με upadacitinib συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL)-χοληστερόλης και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL)-χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη μειώθηκαν στα προ της θεραπείας επίπεδα ως ανταπόκριση στη θεραπεία στατινών, παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα. Η επίδραση αυτών των αυξήσεων των λιπιδικών παραμέτρων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί (βλ. παράγραφο 4.2 για την οδηγία παρακολούθησης).

### Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Η θεραπεία με upadacitinib συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Αξιολογήστε κατά την αρχική εκτίμηση και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση του ασθενούς. Συνιστάται άμεση διερεύνηση της αιτίας αύξησης των ηπατικών ενζύμων προκειμένου να εντοπιστούν πιθανά περιστατικά ηπατικής βλάβης προκληθείσας από φάρμακα.

Εάν κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης του ασθενούς παρατηρηθούν αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ή της AST και πιθανολογείται προκληθείσα από φάρμακα ηπατική βλάβη, η θεραπεία με upadacitinib θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης.

### Φλεβική θρομβοεμβολή

Σε κλινικές δοκιμές με το upadacitinib παρατηρήθηκαν συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE).

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη του tofacitinib (έναν άλλον αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενο υψηλότερο ποσοστό φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE), με το tofacitinib σε σύγκριση με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα» και «Κακοήθεια»), το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) εκτός από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, το upadacitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) εκτός από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνους για κακοήθεια περιλαμβάνουν ιστορικό εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και κληρονομική διαταραχή πήξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με upadacitinib για την αξιολόγηση των αλλαγών στον κίνδυνο για εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Αξιολογήστε έγκαιρα ασθενείς με σημεία και συμπτώματα φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και διακόψτε το upadacitinib σε ασθενείς με υποψία φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), ανεξάρτητα από τη δόση.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν upadacitinib. Εάν παρουσιαστεί κλινικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, διακόψτε το upadacitinib και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του upadacitinib

Το upadacitinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Συνεπώς, οι εκθέσεις του upadacitinib στο πλάσμα μπορούν να επηρεαστούν από φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αναστέλλουν ή επάγουν ισχυρά το CYP3A4.

##### *Συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4*

Η έκθεση στο upadacitinib αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποζακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη και το γκρέιπφρουτ). Σε μία κλινική μελέτη, η συγχορήγηση του upadacitinib με κετοконаζόλη οδήγησε σε 70% και 75% αυξήσεις στη  $C_{max}$  και την AUC του upadacitinib, αντίστοιχα. Το upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Το upadacitinib 30 mg άπαξ ημερησίως δεν συνιστάται σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, η συνιστώμενη δόση επαγωγής είναι 30 mg άπαξ ημερησίως και η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών επιλογών στην φαρμακευτική αγωγή με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το upadacitinib, η κατανάλωση τροφής ή ποτού που περιέχει γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται.

##### *Συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4*

Η έκθεση στο upadacitinib μειώνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως είναι η ριφαμπικίνη και η φαινοτοΐνη), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση του upadacitinib. Σε μία κλινική μελέτη, η συγχορήγηση του upadacitinib μετά από πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A) οδήγησε σε περίπου 50% και 60% μειώσεις στη  $C_{max}$  και την AUC του upadacitinib, αντίστοιχα. Σε περίπτωση συγχορήγησης του upadacitinib με

ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στην ενεργότητα της νόσου.

Η μεθοτρεξάτη και τα τροποποιητικά του pH φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. αντιόξινα ή οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων) δεν έχουν καμία επίδραση στις εκθέσεις του upadacitinib στο πλάσμα.

#### Αυνητική επίδραση του upadacitinib στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων 30 mg ή 45 mg upadacitinib σε υγιή άτομα είχε περιορισμένη επίδραση στις εκθέσεις της μιδαζολάμης (ευαίσθητο υπόστρωμα για το CYP3A) στο πλάσμα (24-26% μείωση στην AUC και τη  $C_{max}$  της μιδαζολάμης), υποδεικνύοντας ότι το upadacitinib 30 mg ή 45 mg άπαξ ημερησίως δύναται να ασκήσει ασθενή επαγωγική επίδραση στο CYP3A. Σε μία κλινική μελέτη, η AUC της ροσουβαστατίνης και της ατορβαστατίνης μειώθηκαν κατά 33% και 23%, αντίστοιχα, και η  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης μειώθηκε κατά 23% μετά από τη χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων 30 mg upadacitinib σε υγιή άτομα. Το upadacitinib δεν είχε καμία σχετική επίδραση στη  $C_{max}$  της ατορβαστατίνης ή στις εκθέσεις της ορθο-υδροξυατορβαστατίνης στο πλάσμα (μείζων ενεργός μεταβολίτης της ατορβαστατίνης). Η χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων 45 mg upadacitinib σε υγιή άτομα οδήγησε σε περιορισμένη αύξηση της AUC και της  $C_{max}$  της δεξτρομεθορφάνης (ευαίσθητο υπόστρωμα για το CYP2D6) κατά 30% και 35%, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι το upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως ασκεί ασθενή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A, των υποστρωμάτων του CYP2D6, της ροσουβαστατίνης ή της ατορβαστατίνης κατά τη συγχορήγησή τους με upadacitinib.

Το upadacitinib δεν ασκεί καμία σχετική επίδραση στις εκθέσεις πλάσματος σε αιθνυλοιστραδιόλη, λεβονοργεστρέλη, μεθοτρεξάτη ή σε φαρμακευτικά προϊόντα που συνιστούν υποστρώματα για μεταβολισμό από τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, ή το CYP2C19.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του upadacitinib. Οι θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς ή/και οι γονείς/φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό μόλις η ασθενής εμφανίσει εμμηναρχή ενώ λαμβάνει upadacitinib.

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του upadacitinib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το upadacitinib άσκησε τερατογόνο δράση σε επίμυες και κονίκλους με επιδράσεις στα οστά σε έμβρυα επιμύων και στην καρδιά σε έμβρυα κονίκλων κατά την ενδομήτρια (*in utero*) έκθεση.

Το upadacitinib αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης του upadacitinib, οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το upadacitinib/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του upadacitinib στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το upadacitinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με upadacitinib, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Η επίδραση του upadacitinib στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το upadacitinib δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$  των ασθενών σε τουλάχιστον μία από τις ενδείξεις με το μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των ενδείξεων που παρουσιάστηκαν) με το upadacitinib 15 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (19,5%), τα αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος (CPK) (8,6%), τα αυξημένα επίπεδα αλανινικής τρανσαμινάσης (4,3%), η βρογχίτιδα (3,9%), η ναυτία (3,5%), η ουδετεροπενία (2,8%), ο βήχας (2,2%), τα αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης (2,2%) και η υπερχοληστερολαιμία (2,2%).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$  των ασθενών) με το upadacitinib 15 mg ή 30 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (25,4%), η ακμή (15,1%), ο απλός έρπης (8,4%), η κεφαλαλγία (6,3%), τα αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) αίματος (5,5%), ο βήχας (3,2%), η θυλακίτιδα (3,2%), το κοιλιακό άλγος (2,9%), η ναυτία (2,7%), η ουδετεροπενία (2,3%), η πυρεξία (2,1%) και η γρίπη (2,1%).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές θεραπείας επαγωγής και συντήρησης για ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 3\%$  των ασθενών) με upadacitinib 45 mg, 30 mg ή 15 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (19,9%), η πυρεξία (8,7%), τα αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος (CPK) (7,6%), η αναιμία (7,4%), η κεφαλαλγία (6,6%), η ακμή (6,3%), ο έρπης ζωστήρας (6,1%), η ουδετεροπενία (6,0%), το εξάνθημα (5,2%), η πνευμονία (4,1%), η υπερχοληστερολαιμία (4,0%), η βρογχίτιδα (3,9%), τα αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης (3,9%), η κόπωση (3,9%), η θυλακίτιδα (3,6%), τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινάσης της αλανίνης (3,5%), ο απλός έρπης (3,2%) και η γρίπη (3,2%).

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Το προφίλ ασφάλειας του upadacitinib υπό μακροχρόνια θεραπεία ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου σε όλες τις ενδείξεις.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών που ακολουθεί βασίζεται στην εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθεται παρακάτω, ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Οι συχνότητες στον Πίνακα 3 βασίζονται στο υψηλότερο από τα ποσοστά των

ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το RINVOQ σε κλινικές δοκιμές ρευματολογικών παθήσεων (15 mg), ατοπικής δερματίτιδας (15 mg και 30 mg), ελκώδους κολίτιδας (15 mg, 30 mg και 45 mg) ή νόσου του Crohn (15 mg, 30 mg και 45 mg). Στις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στη συχνότητα μεταξύ των ενδείξεων, αυτές παρουσιάζονται στις υποσημειώσεις κάτω από τον πίνακα.

**Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Όχι συχνές</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTI) <sup>α</sup>	Βρογχίτιδα <sup>α, β</sup> Έρπης ζωστήρας <sup>α</sup> Απλός έρπης <sup>α</sup> Θυλακίτιδα Γρίπη Ουρολοίμωξη Πνευμονία <sup>α, η</sup>	Καντιντίαση του στόματος Εκκολπωματίτιδα Σήψη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος <sup>στ</sup>	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία <sup>α</sup> Ουδετεροπενία <sup>α</sup> Λεμφοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Κνίδωση <sup>γ, ζ</sup>	Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας <sup>α, ε</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερχοληστερολαιμία <sup>α, β</sup> Υπερλιπιδαιμία <sup>α, β</sup>	Υπερτριγλυκεριδαμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος <sup>α, δ</sup> Ναυτία	Γαστρεντερική διάτρηση <sup>θ</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή <sup>α, γ, δ, ζ</sup>	Εξάνθημα <sup>α</sup>	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Πυρεξία	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη CPK αίματος Αυξημένη ALT <sup>β</sup> Αυξημένη AST <sup>β</sup> Αυξημένο βάρος <sup>ζ</sup>	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία <sup>α</sup>	

<sup>α</sup> Παρουσιάζεται ως ομαδοποιημένος όρος

<sup>β</sup> Στις δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα βρογχίτιδας, υπερχοληστερολαιμίας, υπερλιπιδαιμίας, αυξημένης ALT και αυξημένης AST ήταν όχι συχνή.

<sup>7</sup> Σε μελέτες για ρευματολογικές παθήσεις, η συχνότητα ήταν συχνή για την ακμή και όχι συχνή για την κνίδωση.

<sup>δ</sup> Σε δοκιμές ελκώδους κολίτιδας, η συχνότητα ακμής ήταν συχνή. Το κοιλιακό άλγος ήταν λιγότερο συχνό για το upadacitinib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

<sup>ε</sup> Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αγγειοοιδήματος

<sup>στ</sup> Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν ως βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο

<sup>ς</sup> Στη νόσο του Crohn, η συχνότητα ήταν συχνή για την ακμή και όχι συχνή για την κνίδωση και το αυξημένο βάρος.

<sup>η</sup> Η πνευμονία ήταν συχνή στη νόσο του Crohn και όχι συχνή στις άλλες ενδείξεις.

<sup>θ</sup> Η συχνότητα βασίζεται στις κλινικές δοκιμές για τη νόσο του Crohn.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα

#### *Λοιμώξεις*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα του upadacitinib 15 mg ήταν 27,4% συγκριτικά με 20,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη (MTX) μελέτες, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα μονοθεραπείας με upadacitinib 15 mg ήταν 19,5% συγκριτικά με 24,0% στην ομάδα της μεθοτρεξάτης. Το συνολικό μακροχρόνιο ποσοστό λοιμώξεων για την ομάδα του upadacitinib 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες φάσης 3 (2.630 ασθενείς) ήταν 93,7 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARD ως θεραπεία υποβάθρου, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα του upadacitinib 15 mg ήταν 1,2% συγκριτικά με 0,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη μελέτες, η συχνότητα της σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα μονοθεραπείας με upadacitinib 15 mg ήταν 0,6% συγκριτικά με 0,4% στην ομάδα της μεθοτρεξάτης. Το συνολικό μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για την ομάδα του upadacitinib 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες φάσης 3 ήταν 3,8 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς. Η συχνότερη σοβαρή λοίμωξη ήταν η πνευμονία. Το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό με τη μακροχρόνια έκθεση.

#### *Ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένης της φυματίωσης)*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η συχνότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα του upadacitinib 15 mg ήταν 0,5% συγκριτικά με 0,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη μελέτες, δεν σημειώθηκαν περιστατικά ευκαιριακής λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα μονοθεραπείας με upadacitinib 15 mg ενώ στην ομάδα της μεθοτρεξάτης το ποσοστό ήταν 0,2%. Το συνολικό μακροχρόνιο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων για την ομάδα του upadacitinib 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες φάσης 3 ήταν 0,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς.

Το μακροχρόνιο ποσοστό έρπητα ζωστήρα για την ομάδα του upadacitinib 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες Φάσης 3 ήταν 3,7 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς. Τα περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα περιελάμβαναν ένα μόνο δερμοτόμιο και δεν ήταν σοβαρά.

#### *Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, για έως και 12/14 εβδομάδες, αυξήσεις στην αλανινική τρανσαμινάση (ALT) και την ασπαρτική τρανσαμινάση (AST)  $\geq 3 \times$  του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) σε τουλάχιστον μία μέτρηση παρατηρήθηκαν στο 2,1%

και το 1,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με upadacitinib 15 mg, συγκριτικά με 1,5% και 0,7%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα περιστατικά αυξήσεων στις ηπατικές τρανσαμινάσες ήταν ασυμπτωματικά και παροδικά.

Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη μελέτες για έως και 12/14 εβδομάδες, αυξήσεις στην ALT και την AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$  σε τουλάχιστον μία μέτρηση παρατηρήθηκαν στο 0,8% και το 0,4% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με upadacitinib 15 mg, συγκριτικά με 1,9% και 0,9%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη.

Το πρότυπο και η επίπτωση της αύξησης στην ALT/AST παρέμειναν σταθερά στην πάροδο του χρόνου, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων μελετών επέκτασης.

#### *Αυξήσεις λιπιδίων*

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg συσχετίστηκε με αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές στην αναλογία LDL/HDL. Οι αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας και παρέμειναν σταθερές υπό μακροχρόνια θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών στις ελεγχόμενες μελέτες με αρχικές τιμές κάτω από τα καθορισμένα όρια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες ασθενών με μετατόπιση πάνω από τα καθορισμένα όρια τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια των 12/14 εβδομάδων (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφάνισαν μία μεμονωμένη αυξημένη τιμή):

- Ολική χοληστερόλη  $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$  (200 mg/dl): 62% έναντι 31%, στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- LDL χοληστερόλη  $\geq 3,36 \text{ mmol/l}$  (130 mg/dl): 42% έναντι 19%, στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- HDL χοληστερόλη  $\geq 1,03 \text{ mmol/l}$  (40 mg/dl): 89% έναντι 61%, στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- Τριγλυκερίδια  $\geq 2,26 \text{ mmol/l}$  (200 mg/dl) 25% έναντι 15%, στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα

#### *Κρεατινική φωσφοκινάση*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, για έως και 12/14 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τιμές της CPK. Αυξήσεις της CPK  $> 5 \times$  του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) αναφέρθηκαν στο 1,0% και 0,3% των ασθενών για διάστημα 12/14 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αυξήσεις  $> 5 \times \text{ULN}$  ήταν παροδικές και δεν έχρηζαν διακοπής της θεραπείας. Οι μέσες τιμές CPK αυξήθηκαν έως τις 4 εβδομάδες με μέση αύξηση της τάξης των 60 U/l στις 12 εβδομάδες και παρέμειναν σταθερές σε αυξημένη τιμή στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων υπό παρατεταμένη θεραπεία.

#### *Ουδετεροπενία*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, για έως και 12/14 εβδομάδες, μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων κάτω των  $1 \times 10^9$  κυττάρων/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σημειώθηκαν στο 1,1% και σε ποσοστό  $< 0,1\%$  των ασθενών στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή ANC  $< 1 \times 10^9$  κυττάρων/l (βλ. παράγραφο 4.2). Οι μέσοι αριθμοί ουδετερόφιλων μειώθηκαν σε διάστημα 4 έως 8 εβδομάδων. Οι μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων παρέμειναν σταθερές σε χαμηλότερη τιμή σε σχέση με την αρχική εκτίμηση στην πάροδο του χρόνου, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων υπό παρατεταμένη θεραπεία.

### Ψωριασική αρθρίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib σε συνδυασμό με θεραπεία MTX έναντι των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων (2,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς και 1,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα) και αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών (αυξήσεις ALT βαθμού 3 και υψηλότερα ποσοστά 1,4% και 0,4%, αντίστοιχα).

### Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργό αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Δεν διαπιστώθηκαν νέα ευρήματα ασφάλειας.

### Ατοπική δερματίτιδα

#### *Λοιμώξεις*

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 16 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 39% και 43% συγκριτικά με 30% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μακροχρόνιο ποσοστό λοιμώξεων για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 98,5 και 109,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα της σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 16 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 0,8% και 0,4% συγκριτικά με 0,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 2,3 και 2,8 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

#### *Ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένης της φυματίωσης)*

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών, όλες οι ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένων της φυματίωσης και του έρπητα ζωστήρα) που αναφέρθηκαν ήταν *ερπητικό* έκζεμα. Η συχνότητα του *ερπητικού* εκζέματος σε διάστημα 16 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 0,7% και 0,8% συγκριτικά με 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μακροχρόνιο ποσοστό του *ερπητικού* εκζέματος για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 1,6 και 1,8 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Ένα περιστατικό οισοφαγικής καντιντίασης αναφέρθηκε με το upadacitinib 30 mg.

Το μακροχρόνιο ποσοστό του έρπητα ζωστήρα για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 3,5 και 5,2 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Τα περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα περιελάμβαναν ένα μόνο δερμοτόμιο και δεν ήταν σοβαρά.

#### *Εργαστηριακές ανωμαλίες*

Οι δοσοεξαρτώμενες μεταβολές της αυξημένης ALT ή/και της αυξημένης AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ), των παραμέτρων των λιπιδίων, των τιμών της CPK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) και της ουδετεροπενίας ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  κύτταρα/l) που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με upadacitinib ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για ρευματολογικές παθήσεις.

Μικρές αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη παρατηρήθηκαν μετά την εβδομάδα 16 στις μελέτες ατοπικής δερματίτιδας.

### Ελκώδης κολίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν γενικά συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό έρπητα ζωστήρα για περίοδο θεραπείας επαγωγής 16 εβδομάδων έναντι 8 εβδομάδων.

### *Λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 8 εβδομάδων στην ομάδα του upadacitinib 45 mg συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 20,7% και 17,5%, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 52 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 38,4% και 40,6%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 37,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό λοιμώξεων για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 73,8 και 82,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 8 εβδομάδων τόσο στην ομάδα του upadacitinib 45 mg όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,3%. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες σοβαρές λοιμώξεις κατά την παρατεταμένη περίοδο θεραπείας των 8 εβδομάδων με το upadacitinib 45 mg. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 52 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 3,2% και 2,4%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 3,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 4,1 και 3,9 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στις φάσεις επαγωγής και συντήρησης ήταν η επαγόμενη από COVID-19 πνευμονία.

### *Ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένης της φυματίωσης)*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας 8 εβδομάδων, η συχνότητα ευκαιριακής λοίμωξης (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) στην ομάδα του upadacitinib 45 mg ήταν 0,4% και 0,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ευκαιριακές λοιμώξεις (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) κατά την παρατεταμένη περίοδο θεραπείας των 8 εβδομάδων με το upadacitinib 45 mg. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας 52 εβδομάδων, η συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 0,8% και 0,4%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 0,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 0,6 και 0,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας 8 εβδομάδων, η συχνότητα έρπητα ζωστήρα στην ομάδα του upadacitinib 45 mg ήταν 0,6% και 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα έρπητα ζωστήρα ήταν 3,9% κατά την περίοδο θεραπείας 16 εβδομάδων με upadacitinib 45 mg. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας 52 εβδομάδων, η συχνότητα έρπητα ζωστήρα στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 4,4% και 4,0%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό έρπητα ζωστήρα για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 5,7 και 6,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

### *Εργαστηριακές ανωμαλίες*

Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης, οι εργαστηριακές μεταβολές της αυξημένης ALT ή/και της αυξημένης AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ), των τιμών της CPK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) και της ουδετεροπενίας ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  κύτταρα/l) που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με upadacitinib ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για ρευματολογικές παθήσεις και ατοπική δερματίτιδα. Παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μεταβολές για τις συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους που σχετίζονταν με τη θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 8 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από  $0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 2,0% και 0,8% των ασθενών στην ομάδα upadacitinib 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας έως 52 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από  $0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 1,6%, 0,8% και 0,8% των ασθενών στις ομάδες upadacitinib 15 mg και 30 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή  $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές στον μέσο αριθμό λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με upadacitinib με την πάροδο του χρόνου.

Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων θεραπείας με upadacitinib 45 mg και παρέμειναν γενικά σταθερές υπό μακροχρόνια θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg. Μεταξύ των ασθενών στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής με αρχικές τιμές κάτω από τα καθορισμένα όρια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες ασθενών με μετατόπιση πάνω από τα καθορισμένα όρια τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφάνισαν μία μεμονωμένη αυξημένη τιμή):

- Ολική χοληστερόλη  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 49% έναντι 11%, στις ομάδες του upadacitinib 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- LDL χοληστερόλη  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 27% έναντι 9%, στις ομάδες του upadacitinib 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- HDL χοληστερόλη  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 79% έναντι 36%, στις ομάδες του upadacitinib 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- Τριγλυκερίδια  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 6% έναντι 4% στις ομάδες του upadacitinib 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα

### *Νόσος του Crohn*

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας για το upadacitinib.

### *Σοβαρές λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 12 εβδομάδων στην ομάδα του upadacitinib 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,9% και 1,7% αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 52 εβδομάδων στις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg ήταν 3,2% και 5,7%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 4,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για τις ομάδες του upadacitinib 15 mg και 30 mg σε ασθενείς με ανταπόκριση στο upadacitinib 45 mg ως θεραπεία επαγωγής ήταν 5,1 και 7,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στις μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης ήταν οι γαστρεντερικές λοιμώξεις.

### *Γαστρεντερικές διατρήσεις*

Κατά την περίοδο των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών Φάσης 3 για τη θεραπεία επαγωγής, αναφέρθηκε γαστρεντερική διάτρηση σε 1 ασθενή (0,1%) που έλαβε θεραπεία με upadacitinib 45 mg και σε κανέναν ασθενή με εικονικό φάρμακο σε διάστημα 12 εβδομάδων. Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 45 mg (n=938) κατά τη διάρκεια των μελετών θεραπείας επαγωγής, η γαστρεντερική διάτρηση αναφέρθηκε σε 4 ασθενείς (0,4%).

Στη μακροχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο, η γαστρεντερική διάτρηση αναφέρθηκε σε 1 ασθενή καθένιας εκ των οποίων έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (0,7 ανά 100 έτη-ασθενούς), upadacitinib 15 mg (0,4 ανά 100 έτη-ασθενούς) και upadacitinib 30 mg (0,4 ανά 100 έτη-ασθενούς). Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με upadacitinib 30 mg (n=336), η γαστρεντερική διάτρηση αναφέρθηκε σε 3 ασθενείς (0,8 ανά 100 έτη-ασθενούς) κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

### *Εργαστηριακές ανωμαλίες*

Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης, οι εργαστηριακές μεταβολές της αυξημένης ALT ή/και της αυξημένης AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ), των τιμών της CPK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), της ουδετεροπενίας ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  κύτταρα/l) και των παραμέτρων των λιπιδίων που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με upadacitinib ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για ρευματολογικές νόσους, ατοπική δερματίτιδα και ελκώδη κολίτιδα. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μεταβολές για τις συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους που σχετίζονταν με τη θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 12 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από  $0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 2,2% και 2,0% των ασθενών στην ομάδα upadacitinib 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας έως 52 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από  $0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 4,6%, 5,2% και 1,8% των ασθενών στην ομάδα upadacitinib 15 mg, 30 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή ALC  $< 0,5 \times 10^9$  κύτταρα/l (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μέσες μεταβολές στον αριθμό λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με upadacitinib με την πάροδο του χρόνου.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 12 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σε κάτω από 8 g/dl σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 2,7% και 1,4% των ασθενών στην ομάδα upadacitinib 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας έως 52 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σε κάτω από 8 g/dl σε τουλάχιστον μία μέτρηση, σε ποσοστό 1,4%, 4,4% και 2,8% των ασθενών στην ομάδα upadacitinib 15 mg, 30 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή Hb  $< 8$  g/dl (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μέσες μεταβολές στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με upadacitinib με την πάροδο του χρόνου.

### Ηλικιωμένοι

Με βάση περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας 65 ετών και άνω, υπήρξε υψηλότερο ποσοστό συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση upadacitinib 30 mg σε σύγκριση με τη δόση των 15 mg.

Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας 65 ετών και άνω, υπήρξε υψηλότερο ποσοστό συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση upadacitinib 30 mg σε σύγκριση με τη δόση των 15 mg με θεραπεία συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 343 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις μελέτες Φάσης 3, εκ των οποίων οι 167 εκτέθηκαν σε 15 mg. Το προφίλ ασφάλειας του upadacitinib 15 mg σε εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δόσης των 30 mg σε εφήβους βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το upadacitinib χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες σε δόσεις έως εκείνες που ισοδυναμούν με την ημερήσια AUC που επιτυγχάνεται με τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 60 mg άπαξ ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις, ενώ δεν εντοπίστηκαν ειδικές τοξικότητες. Περίπου το 90% του upadacitinib στη συστηματική κυκλοφορία αποβάλλεται εντός 24 ωρών από τη δοσολόγηση (εντός του δοσολογικού εύρους που αξιολογήθηκε στις κλινικές μελέτες). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να λάβουν κατάλληλη θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC εκλεκτικών ανοσοκατασταλτικών: L04AA44

#### Μηχανισμός δράσης

Το upadacitinib είναι ένας εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας κινασών Janus (JAK). Οι κινάσες Janus (JAK) είναι ενδοκυττάρια ένζυμα, τα οποία μεταδίδουν σήματα κυτοκινών ή αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών απαντήσεων, της αιμοποίησης και της ανοσολογικής επιτήρησης. Η οικογένεια ενζύμων JAK περιλαμβάνει τέσσερα μέλη, τις κινάσες JAK1, JAK2, JAK3 και την TYK2, οι οποίες εργάζονται κατά ζεύγη με στόχο τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση επαγωγέων σημάτων και ενεργοποιητών μεταγραφής (STAT). Αυτή η φωσφορυλίωση, με τη σειρά της, τροποποιεί τη γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική λειτουργία. Η κινάση JAK1 είναι σημαντική για τη μεταβίβαση σημάτων φλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ η JAK2 είναι σημαντική για την ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα σήματα της JAK3 διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανοσολογική επιτήρηση και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων.

Σε ανθρώπινες κυτταρικές δοκιμασίες δραστηριότητας, το upadacitinib αναστέλλει ειδικά τη σηματοδότηση από τις JAK1 ή JAK1/3 με λειτουργική εκλεκτικότητα έναντι των υποδοχέων της κυτοκίνης οι οποίοι δρουν κατά ζεύγη της JAK2. Η ατοπική δερματίτιδα οφείλεται σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 και IFN-γ) που μεταδίδουν σήματα μέσω της οδού JAK1. Η αναστολή της JAK1 με upadacitinib μειώνει τη σηματοδότηση πολλών μεσολαβητών οι οποίοι προκαλούν τα σημεία και τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, όπως οι εκζεματικές δερματικές βλάβες και ο κνησμός. Στην παθολογία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου εμπλέκονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (κυρίως οι IL-6, IL-7, IL-15 και IFNγ) που μεταδίδουν σήματα μέσω της οδού JAK1. Η αναστολή της JAK1 με upadacitinib ρυθμίζει τη σηματοδότηση των εξαρτώμενων από την JAK κυτταροκινών που προκαλούν το φλεγμονώδες φορτίο και τα σημεία και τα συμπτώματα των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

*Αναστολή της επαγόμενης από την IL-6 και της επαγόμενης από την IL-7 φωσφορυλίωσης της STAT3 και της STAT5, αντίστοιχα*

Σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση του upadacitinib (σκευάσμα άμεσης αποδέσμευσης) οδήγησε σε εξαρτώμενη από τη δόση και τη συγκέντρωση αναστολή της επαγόμενης από IL-6 (JAK1/JAK2) και από IL-7 (JAK1/JAK3) φωσφορυλίωσης της STAT3 και της STAT5 στο ολικό αίμα. Η μέγιστη αναστολή παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά από τη δοσολόγηση και επέστρεψε σχεδόν στα αρχικά επίπεδα έως το τέλος του διαστήματος δοσολόγησης.

#### *Λεμφοκύτταρα*

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με upadacitinib συσχετίστηκε με μικρή, παροδική αύξηση στη μέση τιμή της ALC από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 36, η οποία επέστρεψε σταδιακά σε, ή κοντά στα αρχικά επίπεδα με συνέχιση της θεραπείας.

#### *hsCRP*

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με upadacitinib σχετίστηκε με μειώσεις από την αρχική εκτίμηση στα μέσα επίπεδα της hsCRP ήδη από την εβδομάδα 1, οι οποίες διατηρήθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας.

#### *Μελέτες εμβολίων*

Η επίδραση του upadacitinib στη χυμική ανταπόκριση ύστερα από την χορήγηση ανοσοενισχυμένου ανασυνδυασμένου γλυκοπρωτεϊνης E εμβολίου έρπητα ζωστήρα αξιολογήθηκε σε 93 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό σταθερή αγωγή με upadacitinib 15 mg. Το 98% των ασθενών ελάμβαναν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη. Το 49% των ασθενών ελάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση οριζόμενη ως η  $\geq 4$ -πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση των επιπέδων τίτλου αντι-

γλυκοπρωτεΐνης E από πριν τον εμβολιασμό την εβδομάδα 16 (4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με τη 2η δόση). Ο εμβολιασμός των ασθενών που έλαβαν αγωγή με upadacitinib 15 mg είχε ως αποτέλεσμα μια ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση στο 79/90 (88% [95% CI: 81.0, 94.5]) των ασθενών την εβδομάδα 16.

Η επίδραση του upadacitinib στην χυμική ανταπόκριση ύστερα από την χορήγηση αδρανοποιημένου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού συζευγμένου εμβολίου (13-δύναμου, προσροφημένου) αξιολογήθηκε σε 111 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό σταθερή αγωγή με upadacitinib 15 mg (n=87) ή 30 mg (n=24). Το 97% των ασθενών (n=108) ελάμβαναν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση οριζόμενη ως η  $\geq 2$ -πλάσια αύξηση στην συγκέντρωση αντισωμάτων από την αρχική τιμή την εβδομάδα 4 σε τουλάχιστον 6 από τα 12 πνευμονιοκοκκικά αντιγόνα (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F και 23F). Τα αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 4 κατέδειξαν μια ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση στο 67,5% (95% CI: 57,4, 77,5) και 56,5% (95% CI: 36,3, 76,8) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με upadacitinib 15 mg και 30 mg, αντίστοιχα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Ρευματοειδής αρθρίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του upadacitinib 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως εκτιμήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία ικανοποιεί τα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2010 (βλ. Πίνακα 4). Οι ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή. Κατά την αρχική εκτίμηση απαιτούνταν παρουσία τουλάχιστον 6 ευαίσθητων και 6 διογκωμένων αρθρώσεων καθώς και στοιχεία συστηματικής φλεγμονής βάσει της αύξησης των επιπέδων της hsCRP. Τέσσερις μελέτες περιελάμβαναν φάσεις μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 5 έτη, και μία μελέτη (SELECT-COMPARE) περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 10 έτη.

Η κύρια ανάλυση για κάθε μία από αυτές τις μελέτες περιελάμβανε όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα, τα οποία έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση upadacitinib ή εικονικού φαρμάκου, ενώ για τα κατηγορικά καταληκτικά σημεία χρησιμοποιήθηκε υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων.

Μεταξύ των μελετών φάσης 3, η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε με το upadacitinib 15 mg QD ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με το upadacitinib 30 mg QD.

#### **Πίνακας 4 Σύνοψη κλινικών δοκιμών**

<b>Όνομα μελέτης</b>	<b>Πληθυσμός (n)</b>	<b>Σκέλη θεραπείας</b>	<b>Βασικά μέτρα έκβασης</b>
SELECT-EARLY	Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Μονοθεραπεία</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύριο καταληκτικό σημείο: κλινική ύφεση (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 24</li> <li>• Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS)</li> <li>• Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύριο καταληκτικό σημείο: χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 14</li> <li>• Κλινική ύφεση (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> </ul>

Όνομα μελέτης	Πληθυσμός (n)	Σκέλη θεραπείας	Βασικά μέτρα έκβασης
		Μονοθεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Πρωϊνή δυσκαμψία</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>γ</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Εικονικό φάρμακο</li> </ul> <p>Υπό θεραπεία υποβάθρου με csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Κύριο καταληκτικό σημείο: χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 12</li> <li>Κλινική ύφεση (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (CDAI)</li> <li>Πρωϊνή δυσκαμψία</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>δ</sup> (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Εικονικό φάρμακο</li> <li>Adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>Υπό θεραπεία υποβάθρου με MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Κύριο καταληκτικό σημείο: κλινική ύφεση (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 12</li> <li>Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) έναντι της adalimumab</li> <li>Ακτινογραφική εξέλιξη (mTSS)</li> <li>Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (CDAI)</li> <li>Πρωϊνή δυσκαμψία</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>ε</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Εικονικό φάρμακο</li> </ul> <p>Υπό θεραπεία υποβάθρου με csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Κύριο καταληκτικό σημείο: χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 12</li> <li>ACR20</li> <li>Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>
<p>Συντομογραφίες: ACR20 (ή 50) = Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας <math>\geq 20\%</math> (ή <math>\geq 50\%</math>) βελτίωση, bDMARD = βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, CRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, DAS28 = Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, mTSS = τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, csDMARD = συμβατικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Υγείας - Δείκτης Αναπηρίας, SF-36 PCS = Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας του Σύντομου Εντύπου (36 Στοιχείων) Έρευνας Υγείας (SF-36), CDAI = Δείκτης Κλινικής Ενεργότητας της Νόσου, FACIT-F = Βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής</p>			

Όνομα μελέτης	Πληθυσμός (n)	Σκέλη θεραπείας	Βασικά μέτρα έκβασης
Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου - κοπώσεως, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MTX = μεθοτρεξάτη, n = τυχαιοποιημένος αριθμός			
<sup>α</sup> Οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με MTX ή δεν έλαβαν περισσότερες από 3 εβδομαδιαίες δόσεις MTX			
<sup>β</sup> Οι ασθενείς σημείωσαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη			
<sup>γ</sup> Ασθενείς, οι οποίοι σημείωσαν ανεπαρκή ανταπόκριση στα csDMARDs. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση το πολύ σε ένα bDMARD ήταν κατάλληλοι (έως και το 20% του συνολικού αριθμού των ασθενών) εάν είχαν είτε περιορισμένη έκθεση (<3 μήνες) ή έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία με bDMARDs λόγω μη ανεκτικότητας			
<sup>δ</sup> Ασθενείς, οι οποίοι σημείωσαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση το πολύ σε ένα bDMARD (εξαιρουμένης της adalimumab) ήταν κατάλληλοι (έως και το 20% του συνολικού αριθμού των ασθενών της μελέτης) είτε εάν είχαν περιορισμένη έκθεση (<3 μήνες) ή έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία με bDMARDs λόγω μη ανεκτικότητας			
<sup>ε</sup> Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα bDMARD			

### Κλινική ανταπόκριση

#### *Υφεση και χαμηλή ενεργότητα της νόσου*

Σε όλες τις μελέτες, ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβε θεραπεία με upadacitinib 15 mg πέτυχε χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP  $\leq 3,2$ ) και κλινική ύφεση (DAS28-CRP  $< 2,6$ ) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη μεθοτρεξάτη ή την adalimumab (Πίνακας 5). Συγκριτικά με την adalimumab, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά χαμηλής ενεργότητας της νόσου επετεύχθησαν στην εβδομάδα 12 στην SELECT-COMPARE. Συνολικά, τόσο τα ποσοστά χαμηλής ενεργότητας της νόσου όσο και κλινικής ύφεσης ήταν συνεπή μεταξύ των πληθυσμών ασθενών, με ή χωρίς μεθοτρεξάτη. Σε διάστημα 3 ετών, 297/651 (45,6%) και 111/327 (33,9%) ασθενείς παρέμειναν στην αρχικά τυχαιοποιημένη θεραπεία με upadacitinib 15 mg ή adalimumab, αντίστοιχα, στην SELECT-COMPARE και 216/317 (68,1%) και 149/315 (47,3%) ασθενείς παρέμειναν στην αρχικά τυχαιοποιημένη θεραπεία με upadacitinib 15 mg ή μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, αντίστοιχα, στην SELECT-EARLY. Η χαμηλή ενεργότητα της νόσου και ύφεση διατηρήθηκαν για 3 έτη, μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανεμημένη θεραπεία τους.

#### *Ανταπόκριση κατά ACR*

Σε όλες τις μελέτες, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg πέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR20, ACR50, και ACR70 στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη MTX ή την adalimumab (Πίνακας 5). Ο χρόνος έως την έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν ταχύς σε όλες τις μετρήσεις με σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται ήδη από την εβδομάδα 1 για την ανταπόκριση ACR20. Παρατηρήθηκαν ποσοστά διαρκούς ανταπόκρισης (με ή χωρίς MTX), με τις ανταποκρίσεις κατά ACR20/50/70 να διατηρούνται για 3 έτη μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανεμημένη θεραπεία τους.

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με csDMARDs, οδήγησε σε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες της ανταπόκρισης κατά ACR, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, των γενικών εκτιμήσεων ασθενούς και ιατρού, του δείκτη HAQ-DI, της εκτίμησης του πόνου και της hsCRP.

### **Πίνακας 5 Ανταπόκριση και ύφεση**

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA	MTX	UPA	PBO	UPA	PBO	UPA	ADA	PBO	UPA

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
		15mg		15mg		15mg		15mg	40mg		15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Εβδομάδα											
<b>LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% των ασθενών)</b>											
12 <sup>α</sup> /14 <sup>β</sup>	28	53 <sup>ς</sup>	19	45 <sup>ε</sup>	17	48 <sup>ε</sup>	14	45 <sup>ε,η</sup>	29	14	43 <sup>ε</sup>
24 <sup>γ</sup> /26 <sup>δ</sup>	32	60 <sup>στ</sup>					18	55 <sup>ς,η</sup>	39		
48	39	59 <sup>ς</sup>						50 <sup>η</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt;2,6 (% των ασθενών)</b>											
12 <sup>α</sup> /14 <sup>β</sup>	14	36 <sup>ς</sup>	8	28 <sup>ε</sup>	10	31 <sup>ε</sup>	6	29 <sup>ε,η</sup>	18	9	29 <sup>ς</sup>
24 <sup>γ</sup> /26 <sup>δ</sup>	18	48 <sup>ε</sup>					9	41 <sup>ς,η</sup>	27		
48	29	49 <sup>ς</sup>						38 <sup>θ</sup>	28		
<b>ACR20 (% των ασθενών)</b>											
12 <sup>α</sup> /14 <sup>β</sup>	54	76 <sup>ς</sup>	41	68 <sup>ε</sup>	36	64 <sup>ε</sup>	36	71 <sup>ε,ι</sup>	63	28	65 <sup>ε</sup>
24 <sup>γ</sup> /26 <sup>δ</sup>	59	79 <sup>ς</sup>					36	67 <sup>ς,θ</sup>	57		
48	57	74 <sup>ς</sup>						65 <sup>θ</sup>	54		
<b>ACR50 (% των ασθενών)</b>											
12 <sup>α</sup> /14 <sup>β</sup>	28	52 <sup>ς</sup>	15	42 <sup>ς</sup>	15	38 <sup>ς</sup>	15	45 <sup>ς,η</sup>	29	12	34 <sup>ς</sup>
24 <sup>γ</sup> /26 <sup>δ</sup>	33	60 <sup>ε</sup>					21	54 <sup>ς,η</sup>	42		
48	43	63 <sup>ς</sup>						49 <sup>θ</sup>	40		
<b>ACR70 (% των ασθενών)</b>											
12 <sup>α</sup> /14 <sup>β</sup>	14	32 <sup>ς</sup>	3	23 <sup>ς</sup>	6	21 <sup>ς</sup>	5	25 <sup>ς,η</sup>	13	7	12
24 <sup>γ</sup> /26 <sup>δ</sup>	18	44 <sup>ς</sup>					10	35 <sup>ς,η</sup>	23		
48	29	51 <sup>ς</sup>						36 <sup>η</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (% των ασθενών)</b>											
12 <sup>α</sup> /14 <sup>β</sup>	30	46 <sup>ς</sup>	25	35 <sup>λ</sup>	19	40 <sup>ε</sup>	16	40 <sup>ε,η</sup>	30	14	32 <sup>ς</sup>
24 <sup>γ</sup> /26 <sup>δ</sup>	38	56 <sup>ς</sup>					22	53 <sup>ς,η</sup>	38		
48	43	60 <sup>ς</sup>						47 <sup>η</sup>	34		
<p>Συντομογραφίες: ACR20 (ή 50 ή 70) = βελτίωση ≥20% (ή ≥50% ή ≥70%) σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA = adalimumab, CDAI = Δείκτης Κλινικής Ενεργότητας της Νόσου, CR = Κλινική Ύφεση CRP = C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη, DAS28 = Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, LDA = Χαμηλή Ενεργότητα της Νόσου, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, SDAI = Απλοποιημένος Δείκτης Ενεργότητας της Νόσου, UPA= upadacitinib</p> <p><sup>α</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>β</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>γ</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>δ</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>ε</sup> πολλαπλότητα ελέγχου p≤0,001 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης</p> <p><sup>στ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου p≤0,01 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης</p> <p><sup>ς</sup> ονομαστικό p≤0,001 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης</p> <p><sup>η</sup> ονομαστικό p≤0,001 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του adalimumab</p> <p><sup>θ</sup> ονομαστικό p≤0,01 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του adalimumab</p> <p><sup>ι</sup> ονομαστικό p≤0,05 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του adalimumab</p> <p><sup>κ</sup> ονομαστικό p≤0,01 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης</p> <p><sup>λ</sup> ονομαστικό p&lt;0,05 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι της μεθοτρεξάτης</p> <p>Σημείωση: Τα δεδομένα 48 εβδομάδων προέκυψαν από την ανάλυση του Σετ Πλήρους Ανάλυσης (FAS) της τυχαιοποιημένης ομάδας χρησιμοποιώντας τον Υπολογισμό Μη Αποκρινόμενων</p>											

#### Ακτινολογική ανταπόκριση

Η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τις συνιστώσες της, τη βαθμολογία διάβρωσης

και τη βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος στις εβδομάδες 24/26 και στην εβδομάδα 48 στις μελέτες SELECT-EARLY και SELECT-COMPARE.

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη στη μελέτη SELECT-COMPARE και ως μονοθεραπεία συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη στη μελέτη SELECT-EARLY (Πίνακας 6). Οι αναλύσεις των βαθμολογιών διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος βρίσκονταν σε συμφωνία με τις συνολικές βαθμολογίες. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη (μεταβολή  $\leq 0$  στη βαθμολογία mTSS) ήταν σημαντικά υψηλότερο με το upadacitinib 15 mg και στις δύο μελέτες. Η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 96 και στις δύο μελέτες για τους ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανομημένη θεραπεία τους με upadacitinib 15 mg (με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα από 327 ασθενείς στην SELECT-COMPARE και 238 ασθενείς στην SELECT-EARLY).

**Πίνακας 6 Ακτινογραφικές μεταβολές**

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Ομάδα θεραπείας					
<b>Τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση</b>					
Εβδομάδα 24 <sup>β</sup> /26 <sup>γ</sup>	0,7	0,1 <sup>στ</sup>	0,9	0,2 <sup>ς</sup>	0,1
Εβδομάδα 48	1,0	0,03 <sup>ε</sup>	1,7	0,3 <sup>ε</sup>	0,4
<b>Ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη<sup>δ</sup></b>					
Εβδομάδα 24 <sup>β</sup> /26 <sup>γ</sup>	77,7	87,5 <sup>στ</sup>	76,0	83,5 <sup>στ</sup>	86,8
Εβδομάδα 48	74,3	89,9 <sup>ε</sup>	74,1	86,4 <sup>ε</sup>	87,9
Συντομογραφίες: ADA = adalimumab, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= upadacitinib					
<sup>a</sup> Όλα τα δεδομένα εικονικού φαρμάκου στην εβδομάδα 48 προέκυψαν χρησιμοποιώντας γραμμική αναγωγή					
<sup>β</sup> SELECT-EARLY					
<sup>γ</sup> SELECT-COMPARE					
<sup>δ</sup> η απουσία εξέλιξης ορίζεται ως μεταβολή $\leq 0$ στη βαθμολογία mTSS					
<sup>ε</sup> ονομαστικό $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης					
<sup>στ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης					
<sup>ς</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης					

*Ανταπόκριση στη σωματική λειτουργία και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις*

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με csDMARDs, οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία συγκριτικά με όλους τους παράγοντες σύγκρισης, όπως μετρήθηκε μέσω του δείκτη HAQ-DI (βλ. Πίνακα 7). Η βελτίωση στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε για 3 έτη για τους ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανομημένη θεραπεία τους με upadacitinib 15 mg με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα της SELECT-COMPARE και της SELECT-EARLY.

**Πίνακας 7 Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον δείκτη HAQ-DI<sup>a,β</sup>**

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
Ομάδα θεραπείας	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Αρχική βαθμολογία, μέσος όρος	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Εβδομάδα 12 <sup>γ</sup> /14 <sup>δ</sup>	-0,5	-0,8 <sup>η</sup>	-0,3	-0,7 <sup>ζ</sup>	-0,3	-0,6 <sup>ζ</sup>	-0,3	-0,6 <sup>ζ,θ</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>ζ</sup>
Εβδομάδα 24 <sup>ε</sup> /26 <sup>σ</sup>	-0,6	-0,9 <sup>ς</sup>					-0,3	-0,7 <sup>η,θ</sup>	-0,6		

Συντομογραφίες: ADA = adalimumab, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης της Υγείας - Δείκτης Αναπηρίας, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= upadacitinib

<sup>α</sup> Τα δεδομένα εμφανίζονται ως μέσος όρος

<sup>β</sup> Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας 0=βέλτιστη, 3=χειρότερη, 20 ερωτήσεις, 8 κατηγορίες: ένδυση και περιποίηση, έγερση, κατανάλωση τροφής, βάδιση, υγιεινή, δυνατότητα λαβής αντικειμένων και δραστηριότητες.

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

<sup>δ</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>ε</sup> SELECT-EARLY

<sup>σ</sup> SELECT-COMPARE

<sup>ζ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου p≤0,001 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης

<sup>η</sup> ονομαστικό p≤0,001 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης

<sup>θ</sup> ονομαστικό p≤0,01 για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του adalimumab

Στις μελέτες SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, και SELECT-COMPARE, η θεραπεία με upadacitinib 15 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη μέση διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας των αρθρώσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τη μεθοτρεξάτη.

Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην αναφερόμενη από τον ασθενή ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε από τη Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας του Σύντομου Εντύπου Έρευνας Υγείας (36 στοιχείων) (SF-36) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και τη μεθοτρεξάτη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην κόπωση, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου-Κόπωσης (FACIT-F) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του upadacitinib 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα. Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης της ψωριασικής αρθρίτιδας (CASPAR), τουλάχιστον 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και τουλάχιστον 3 διογκωμένες αρθρώσεις, καθώς και ενεργό ψωρίαση κατά πλάκας ή ιστορικό ψωρίασης κατά πλάκας. Και για τις δύο μελέτες, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 12.

Η SELECT-PsA 1 ήταν μια δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων σε 1.705 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα μη βιολογικό DMARD. Κατά την αρχική εκτίμηση, 1.393 (82%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα τουλάχιστον ένα μη βιολογικό DMARD, 1.084 (64%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα μόνο MTX, ενώ 311 (18%) ασθενείς ήταν υπό μονοθεραπεία. Οι ασθενείς λάμβαναν upadacitinib 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως, adalimumab, ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 24, όλοι

οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε upadacitinib 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με τυφλοποιημένο τρόπο. Η SELECT-PsA 1 περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 5 έτη.

Η SELECT-PsA 2 ήταν μια δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων σε 642 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα βιολογικό DMARD. Κατά την αρχική εκτίμηση, 296 (46%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα τουλάχιστον ένα μη βιολογικό DMARD, 222 (35%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα μόνο MTX, ενώ 345 (54%) ασθενείς ήταν υπό μονοθεραπεία. Οι ασθενείς λάμβαναν upadacitinib 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως, ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε upadacitinib 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με τυφλοποιημένο τρόπο. Η SELECT-PsA 2 περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 3 έτη.

### Κλινική ανταπόκριση

Και στις δύο μελέτες, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 12 (Πίνακας 8). Το χρονικό διάστημα έως την έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν σύντομο σε όλες τις μετρήσεις, με σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται ήδη από την εβδομάδα 2 για την ανταπόκριση ACR20.

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg επέφερε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες της ανταπόκρισης κατά ACR, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών ευαίσθητων/επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, των γενικών εκτιμήσεων ασθενούς και ιατρού, του δείκτη HAQ-DI, της εκτίμησης του πόνου και της hsCRP συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Στη SELECT-PsA 1, για το upadacitinib 15 mg επιτεύχθηκε μη-κατωτερότητα έναντι του adalimumab στο ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 12· ωστόσο, δεν υπήρχε η δυνατότητα απόδειξης της ανωτερότητας έναντι του adalimumab.

Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σύμφωνες ανταποκρίσεις υπό μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για τα πρωτεύοντα και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Η αποτελεσματικότητα του upadacitinib 15 mg αποδείχθηκε ανεξάρτητα από τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένου του αρχικού BMI, της αρχικής hsCRP και του αριθμού προηγούμενων μη βιολογικών DMARDs ( $\leq 1$  ή  $> 1$ ).

**Πίνακας 8 Κλινική ανταπόκριση στις SELECT-PsA 1 και SELECT-PsA 2**

Μελέτη	SELECT-PsA 1 μη βιολογικό DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % ασθενών (95% CI)</b>					
Εβδομάδα 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) <sup>στ</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Διαφορά από εικονικό φάρμακο (95% CI)	35 (28, 41) <sup>δ,ε</sup>			33 (24, 42) <sup>δ,ε</sup>	
Εβδομάδα 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Εβδομάδα 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
<b>ACR50, % ασθενών (95% CI)</b>					
Εβδομάδα 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)

Μελέτη	SELECT-PsA 1 μη βιολογικό DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	Εβδομάδα 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)
Εβδομάδα 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
<b>ACR70, % ασθενών (95% CI)</b>					
Εβδομάδα 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Εβδομάδα 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Εβδομάδα 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
<b>MDA, % ασθενών (95% CI)</b>					
Εβδομάδα 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Εβδομάδα 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) <sup>ε</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>ε</sup>
Εβδομάδα 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
<b>Υποχώρηση ενθεσίτιδας (LEI=0), % ασθενών (95% CI)<sup>α</sup></b>					
Εβδομάδα 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Εβδομάδα 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) <sup>ε</sup>	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Εβδομάδα 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
<b>Υποχώρηση δακτυλίτιδας (LDI=0), % ασθενών (95% CI)<sup>β</sup></b>					
Εβδομάδα 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Εβδομάδα 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Εβδομάδα 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
<b>PASI75, % ασθενών (95% CI)<sup>γ</sup></b>					
Εβδομάδα 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>ε</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) <sup>ε</sup>
Εβδομάδα 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Εβδομάδα 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
<b>PASI90, % ασθενών (95% CI)<sup>γ</sup></b>					
Εβδομάδα 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Εβδομάδα 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Εβδομάδα 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Συντομογραφίες: ACR20 (ή 50 ή 70) = Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας <math>\geq 20\%</math> (ή <math>\geq 50\%</math> ή <math>\geq 70\%</math>) βελτίωση, ADA = adalimumab, bDMARD = βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MDA = ελάχιστη ενεργότητα της νόσου, PASI75 (ή 90) = <math>\geq 75\%</math> (ή <math>\geq 90\%</math>) βελτίωση στον Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= upadacitinib</p> <p>Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία ή στους οποίους υπήρχαν ελλιπή δεδομένα κατά την εβδομάδα αξιολόγησης καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες στις αναλύσεις. Για την MDA, την υποχώρηση ενθεσίτιδας και την υποχώρηση δακτυλίτιδας την εβδομάδα 24/56, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης την εβδομάδα 16 καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες στις αναλύσεις.</p> <p><sup>α</sup> Σε ασθενείς με ενθεσίτιδα κατά την αρχική εκτίμηση (n=241, 270 και 265, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 1 και n=144 και 133, αντίστοιχα για την SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>β</sup> Σε ασθενείς με δακτυλίτιδα κατά την αρχική εκτίμηση (n=126, 136 και 127, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 1 και n=64 και 55, αντίστοιχα για την SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>γ</sup> Σε ασθενείς με ψωρίαση <math>\geq 3\%</math> BSA κατά την αρχική εκτίμηση (n=211, 214 και 211, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 1 και n=131 και 130, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>δ</sup> πρωτεύον καταληκτικό σημείο</p> <p><sup>ε</sup> πολλαπλότητα ελέγχου <math>p \leq 0,001</math> για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου</p> <p><sup>στ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου <math>p \leq 0,001</math> για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του adalimumab (έλεγχος μη κατωτερότητας)</p>					

### Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη SELECT-PsA 1, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως η μεταβολή στην τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τις συνιστώσες της σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, η βαθμολογία διάβρωσης και η βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος στην εβδομάδα 24.

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24 (Πίνακας 9). Οι βαθμολογίες διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος βρίσκονταν σε συμφωνία με τις συνολικές βαθμολογίες. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη (μεταβολή  $\leq 0,5$  στη βαθμολογία mTSS) ήταν υψηλότερο με το upadacitinib 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24.

**Πίνακας 9 Ακτινογραφικές μεταβολές στη SELECT-PsA 1**

Ομάδα θεραπείας	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση (95% CI)</b>			
Εβδομάδα 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) <sup>γ</sup>	0,01 (-0,11, 0,13)
Εβδομάδα 56 <sup>α</sup>	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
<b>Ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη<sup>β</sup>, % (95% CI)</b>			
Εβδομάδα 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Εβδομάδα 56 <sup>α</sup>	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Συντομογραφίες: ADA = adalimumab, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= upadacitinib			
<sup>α</sup> Όλα τα δεδομένα εικονικού φαρμάκου στην εβδομάδα 56 προέκυψαν χρησιμοποιώντας γραμμική αναγωγή			
<sup>β</sup> Η απουσία εξέλιξης ορίζεται ως μεταβολή $\leq 0,5$ στη βαθμολογία mTSS			
<sup>γ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου			

### Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις

Στη SELECT-PsA 1, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, όπως αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη HAQ-DI την εβδομάδα 12 [-0,42 (95% CI: -0,47, -0,37)] έναντι του εικονικού φαρμάκου [-0,14 (95% CI: -0,18, -0,09)]. Η βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με adalimumab ήταν -0,34 (95% CI: -0,38, -0,29). Στη SELECT-PsA 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στον δείκτη HAQ-DI σε σχέση με την αρχική εκτίμηση την εβδομάδα 12 [-0,30 (95% CI: -0,37, -0,24)] έναντι του εικονικού φαρμάκου [-0,10 (95% CI: -0,16, -0,03)]. Η βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με χρήση του SF-36v2. Και στις δύο μελέτες, στους ασθενείς που λάμβαναν upadacitinib 15 mg καταγράφηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη συνοπτική βαθμολογία σωματικής υγείας σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 12. Οι βελτιώσεις από την αρχική εκτίμηση διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Οι ασθενείς που έλαβαν upadacitinib 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κόπωση σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου Κόπωσης (FACIT-F), την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες. Οι βελτιώσεις από την αρχική εκτίμηση διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Κατά την αρχική εκτίμηση, ψωριασική σπονδυλίτιδα αναφέρθηκε σε 31% και 34% των ασθενών στη μελέτη SELECT-PsA 1 και SELECT-PsA 2, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ψωριασική σπονδυλίτιδα που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν βελτιώσεις στις βαθμολογίες του Δείκτη Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις από την αρχική εκτίμηση διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

### *Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα*

#### *Μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του upadacitinib 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή άνω με ενεργό μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα. Η μελέτη SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε 314 ασθενείς με ενεργό μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (που ορίζονται ως > του ανώτατου φυσιολογικού ορίου) ή/και την ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), και να μην έχουν οριστικές ακτινογραφικές ενδείξεις δομικής βλάβης στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται από μια βαθμολογία στον Δείκτη Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI)  $\geq 4$  και μια συνολική βαθμολογία οσφυαλγίας βάσει εκτίμησης του ασθενούς  $\geq 4$ , σύμφωνα με μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS) εύρους 0 – 10 στις επισκέψεις Διαλογής και Αρχικής εκτίμησης. Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας για 9,1 έτη κατά μέσο όρο και 29,1% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με csDMARD. Το 32,9% των ασθενών είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασε δυσανεξία στη θεραπεία με bDMARD. Οι ασθενείς έλαβαν upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης 40% βάσει των κριτηρίων της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας (ASAS40) την εβδομάδα 14. Η μελέτη περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 2 έτη. Έως τώρα, είναι διαθέσιμα και παρουσιάζονται μόνο δεδομένα αποτελεσματικότητας έως και την εβδομάδα 14.

### Κλινική ανταπόκριση

Στη SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14 (Πίνακας 10). Παρατηρήθηκε αριθμητική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε όλα τα χρονικά σημεία από την εβδομάδα 2 έως την εβδομάδα 14.

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg οδήγησε σε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες ASAS (συνολική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από τον ασθενή, συνολική αξιολόγηση οσφυαλγίας, φλεγμονή και λειτουργικότητα) και σε άλλες μετρήσεις της ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της hsCRP, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, την εβδομάδα 14.

Η αποτελεσματικότητα του upadacitinib 15 mg αποδείχθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων του φύλου, του αρχικού BMI, της διάρκειας των συμπτωμάτων της μη

ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας, της αρχικής hsCRP, της ιερολαγονίτιδας στην MRI και την προηγούμενης χρήσης bDMARD.

**Πίνακας 10. Κλινική ανταπόκριση στη SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)**

Ομάδα θεραπείας	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, % ασθενών (95% CI)<sup>a</sup></b>		
Εβδομάδα 14	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	22,2 (12,1, 32,3) <sup>β</sup>	
<b>ASAS20, % ασθενών (95% CI)<sup>a</sup></b>		
Εβδομάδα 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) <sup>β</sup>
<b>Μερική ύφεση βάσει ASAS, % ασθενών (95% CI)</b>		
Εβδομάδα 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7) <sup>γ</sup>
<b>BASDAI 50, % ασθενών (95% CI)</b>		
Εβδομάδα 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1) <sup>β</sup>
<b>Μεταβολή στο ASDAS-CRP σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (95% CI)</b>		
Εβδομάδα 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21) <sup>β</sup>
<b>Μη ενεργός νόσος βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)</b>		
Εβδομάδα 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) <sup>γ</sup>
<b>Χαμηλή ενεργότητα της νόσου βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)</b>		
Εβδομάδα 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1) <sup>β</sup>
Συντομογραφίες: ASAS20 (ή ASAS40) = βελτίωση $\geq 20\%$ (ή $\geq 40\%$ ) στα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας, ASDAS-CRP = Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας-C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= upadacitinib		
<sup>a</sup> Η ανταπόκριση βάσει ASAS20 (ASAS40) ορίζεται ως η βελτίωση $\geq 20\%$ ( $\geq 40\%$ ) και η απόλυτη βελτίωση σε σχέση με την αρχική εκτίμηση $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) μονάδας(ων) (σε εύρος 0 έως 10) σε $\geq 3$ στους 4 τομείς (Συνολική εκτίμηση ασθενούς, συνολική οσφυαλγία, λειτουργικότητα και φλεγμονή) και καμία επιδείνωση στον πιθανό τομέα που απομένει (που ορίζεται ως επιδείνωση $\geq 20\%$ και $\geq 1$ μονάδα για το ASAS20, ή επιδείνωση $>0$ μονάδες για το ASAS40).		
<sup>β</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου		
<sup>γ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου		
Για τα δυαδικά καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα βασίζονται σε ανάλυση καταλογισμού μη ανταποκριθέντων σε συνδυασμό με πολλαπλό καταλογισμό. Για τα συνεχή καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα βασίζονται στη μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική εκτίμηση, με χρήση μοντέλων μικτών επιπτώσεων για ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.		

*Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις*

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως αξιολογήθηκε από τον δείκτη BASFI την εβδομάδα 14.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη συνολική οσφυαλγία και στη νυκτερινή οσφυαλγία έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και στη συνολική υγεία, όπως μετρήθηκαν από τους δείκτες ASQoL και ASAS Health Index, αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

### *Αντικειμενική μέτρηση της φλεγμονής*

Τα σημεία φλεγμονής αξιολογήθηκαν μέσω MRI και εκφράστηκαν ως η μεταβολή στη βαθμολογία της Καναδικής Ερευνητικής Κοινοπραξίας για τη Σπονδυλοαρθρίτιδα (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση για τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Την εβδομάδα 14, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των σημείων φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου.

### *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αζονική σπονδυλοαρθρίτιδα)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του upadacitinib 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα βάσει του Δείκτη Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI)  $\geq 4$  και τη συνολική βαθμολογία οσφυαλγίας βάσει εκτίμησης του ασθενούς  $\geq 4$ . Και οι δύο μελέτες περιελάμβαναν φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 2 έτη.

Η SELECT-AXIS 1 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 14 εβδομάδων σε 187 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ, ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ και οι οποίοι δεν είχαν προηγούμενη έκθεση σε βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας για 14,4 έτη κατά μέσο όρο και 16% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με csDMARD. Οι ασθενείς λάμβαναν upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 14, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης 40% βάσει των κριτηρίων της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας (ASAS40) την εβδομάδα 14.

Η SELECT-AXIS 2 (AS) ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 14 εβδομάδων σε 420 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα με προηγούμενη έκθεση σε bDMARD (το 77,4% είχε απουσία αποτελεσματικότητας είτε σε έναν αναστολέα του TNF είτε σε αναστολέα της ιντερλευκίνης-17 (IL-17i), το 30,2% παρουσίασε δυσανεξία, το 12,9% είχε προηγούμενη έκθεση αλλά όχι απουσία αποτελεσματικότητας σε δύο bDMARD). Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας για 12,8 έτη κατά μέσο όρο και περίπου 31% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με csDMARD. Οι ασθενείς έλαβαν upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 14, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε upadacitinib 15 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης 40% βάσει των κριτηρίων της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας (ASAS40) την εβδομάδα 14.

### *Κλινική ανταπόκριση*

Και στις δύο μελέτες, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14 (Πίνακας 11). Παρατηρήθηκε αριθμητική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας από την εβδομάδα 2 στη SELECT-AXIS 1 και την εβδομάδα 4 στη SELECT-AXIS 2 (AS) για την ASAS40.

Η θεραπεία με upadacitinib 15 mg οδήγησε σε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες ASAS (συνολική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από τον ασθενή, συνολική αξιολόγηση οσφυαλγίας, φλεγμονή και λειτουργικότητα) και σε άλλες μετρήσεις της ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της hsCRP, την εβδομάδα 14 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η αποτελεσματικότητα του upadacitinib 15 mg αποδείχθηκε ανεξάρτητα από τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν συμπεριλαμβανομένου του φύλου, του αρχικού BMI, της διάρκειας των συμπτωμάτων αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αρχικής hsCRP και της προηγούμενης χρήσης bDMARD.

**Πίνακας 11 Κλινική ανταπόκριση**

Μελέτη	SELECT-AXIS 1 Πρωτοθεραπευόμενοι με bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
<b>ASAS40, % ασθενών (95% CI)<sup>α, β</sup></b>				
Εβδομάδα 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	18,2 (13,0, 23,4)	44,5 (37,8, 51,3)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	26,1 (12,6, 39,5) <sup>γ</sup>		26,4 (17,9, 34,9) <sup>γ</sup>	
<b>ASAS20, % ασθενών (95% CI)<sup>α</sup></b>				
Εβδομάδα 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) <sup>ε</sup>	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8) <sup>γ</sup>
<b>Μερική ύφεση βάσει ASAS, % ασθενών (95% CI)</b>				
Εβδομάδα 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) <sup>γ</sup>	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) <sup>γ</sup>
<b>BASDAI 50, % ασθενών (95% CI)</b>				
Εβδομάδα 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) <sup>δ</sup>	16,7 (11,7, 21,8)	43,1 (36,4, 49,8) <sup>γ</sup>
<b>Μεταβολή στο ASDAS-CRP σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (95% CI)</b>				
Εβδομάδα 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) <sup>γ</sup>	-0,49 (-0,62, -0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) <sup>γ</sup>
<b>Μη ενεργός νόσος βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)</b>				
Εβδομάδα 14	0	16,1 (8,7, 23,6) <sup>ε</sup>	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) <sup>γ</sup>
<b>Χαμηλή ενεργότητα της νόσου βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)</b>				
Εβδομάδα 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) <sup>στ</sup>	10,1 (6,0, 14,2)	44,1 (37,4, 50,8) <sup>γ</sup>
<b>Μείζων βελτίωση βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)</b>				
Εβδομάδα 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) <sup>ε</sup>	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) <sup>ε</sup>
<sup>α</sup> Η ανταπόκριση βάσει ASAS20 (ASAS40) ορίζεται ως η βελτίωση $\geq 20\%$ ( $\geq 40\%$ ) και η απόλυτη βελτίωση σε σχέση με την αρχική εκτίμηση $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) μονάδας(ων) (σε εύρος 0 έως 10) σε $\geq 3$ στους 4 τομείς (Συνολική εκτίμηση ασθενούς, συνολική οσφυαλγία, λειτουργικότητα και φλεγμονή) και καμία επιδείνωση στον πιθανό τομέα που απομένει (που ορίζεται ως επιδείνωση $\geq 20\%$ και $\geq 1$ μονάδα για το ASAS20, ή επιδείνωση $>0$ μονάδες για το ASAS40). <sup>β</sup> πρωτεύον καταληκτικό σημείο <sup>γ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου <sup>δ</sup> πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση του upadacitinib έναντι του εικονικού φαρμάκου <sup>ε</sup> σύγκριση χωρίς πολλαπλότητα ελέγχου <sup>στ</sup> post-hoc ανάλυση για τη SELECT-AXIS 1, χωρίς πολλαπλότητα ελέγχου Για τα δυαδικά καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα της εβδομάδας 14 βασίζονται σε ανάλυση καταλογοισμού μη ανταποκριθέντων (SELECT-AXIS 1) και σε ανάλυση καταλογοισμού μη ανταποκριθέντων σε συνδυασμό με πολλαπλό καταλογοισμό (SELECT-AXIS 2 [AS]). Για τα συνεχή καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα της εβδομάδας 14 βασίζονται στη μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική εκτίμηση, με χρήση μικτών μοντέλων για ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.				

Στη SELECT-AXIS 1, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για διάρκεια 2 ετών, όπως αξιολογήθηκε από τα καταληκτικά σημεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

*Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις*

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας σε σχέση με την αρχική εκτίμηση έναντι του εικονικού

φαρμάκου, όπως αξιολογήθηκε από τον Λειτουργικό Δείκτη Bath για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) την εβδομάδα 14. Στη SELECT-AXIS 1, η βελτίωση στον δείκτη BASFI διατηρήθηκε για διάρκεια 2 ετών.

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη συνολική οσφυαλγία και στη νυκτερινή οσφυαλγία έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και στη συνολική υγεία, όπως μετρήθηκαν από τους δείκτες ASQoL και ASAS Health Index, αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

#### *Ενθεσίτιδα*

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ενθεσίτιδα (n=310) που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην ενθεσίτιδα έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή στη Βαθμολογία Maastricht της Ενθεσίτιδας στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση την εβδομάδα 14.

#### *Κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης*

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή στον Δείκτη Μετρολογίας Bath για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) την εβδομάδα 14.

#### *Αντικειμενική μέτρηση της φλεγμονής*

Τα σημεία φλεγμονής αξιολογήθηκαν μέσω MRI και εκφράστηκαν ως η μεταβολή στη βαθμολογία SPARCC σε σχέση με την αρχική εκτίμηση για τη σπονδυλική στήλη. Και στις δύο μελέτες, την εβδομάδα 14, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των σημείων φλεγμονής στη σπονδυλική στήλη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη SELECT-AXIS 1, η βελτίωση στη φλεγμονή, όπως αξιολογήθηκε από την MRI, διατηρήθηκε για διάρκεια 2 ετών.

#### *Ατοπική δερματίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του upadacitinib 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες Φάσης 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 και AD UP) σε συνολικά 2.584 ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω). Το upadacitinib αξιολογήθηκε σε 344 εφήβους και 2.240 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (AD) που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τοπική(ές) φαρμακευτική(ές) αγωγή(ές). Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν όλα τα ακόλουθα: βαθμολογία συνολικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA) (vIGA-AD)  $\geq 3$  στη συνολική αξιολόγηση της AD (ερύθημα, σκληρία/βλατίδες και εξίδρωση/εφελκίδωση) σε αυξανόμενη κλίμακα βαρύτητας από 0 έως 4, βαθμολογία δείκτη έκτασης και βαρύτητας εκζέματος (Eczema Area and Severity Index, EASI)  $\geq 16$  (σύνθετη βαθμολογία που αξιολογεί την έκταση και τη βαρύτητα του ερυθήματος, οίδημα/βλατίδες, εκδορές και λειχηνοποίηση σε 4 διαφορετικές περιοχές του σώματος), ελάχιστη προσβολή της επιφάνειας του σώματος (BSA)  $\geq 10\%$  και εβδομαδιαίος μέσος όρος στην αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (Numerical Rating Scale, NRS) χειρότερου κνησμού  $\geq 4$ .

Και στις τρεις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν upadacitinib άπαξ ημερησίως σε δόσεις των 15 mg, 30 mg ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Στη μελέτη AD UP, οι ασθενείς έλαβαν επίσης συγχορηγούμενα τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS). Μετά την ολοκλήρωση της διπλά τυφλής περιόδου, οι

ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε upadacitinib θα συνέχιζαν να λαμβάνουν την ίδια δόση έως την εβδομάδα 260. Οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 για να λάβουν upadacitinib 15 mg ή 30 mg έως την εβδομάδα 260.

#### *Χαρακτηριστικά αρχικής εκτίμησης*

Στις μελέτες μονοθεραπείας (MEASURE UP 1 και 2), το 50,0% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 3 (μέτρια) στην κλίμακα vIGA-AD και το 50,0% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 4 (σοβαρή) στην κλίμακα vIGA-AD. Η μέση βαθμολογία αρχικής εκτίμησης EASI ήταν 29,3 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος μέσης αρχικής εκτίμησης στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού ήταν 7,3. Στη μελέτη με συγχρηγούμενα TCS (AD UP), το 47,1% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 3 (μέτρια) στην κλίμακα vIGA-AD και το 52,9% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 4 (σοβαρή) στην κλίμακα vIGA-AD. Η μέση βαθμολογία αρχικής εκτίμησης EASI ήταν 29,7 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος μέσης αρχικής εκτίμησης στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού ήταν 7,2.

#### *Κλινική ανταπόκριση*

##### Μελέτες μονοθεραπείας (MEASURE UP 1 ΚΑΙ MEASURE UP 2) και συγχρηγούμενων TCS (AD UP)

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg ή 30 mg πέτυχαν vIGA-AD 0 ή 1, EASI 75 ή βελτίωση  $\geq 4$  βαθμών στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 16. Επιτεύχθηκε επίσης ταχεία βελτίωση της κάθαρσης του δέρματος και του κνησμού (βλ. Πίνακα 12).

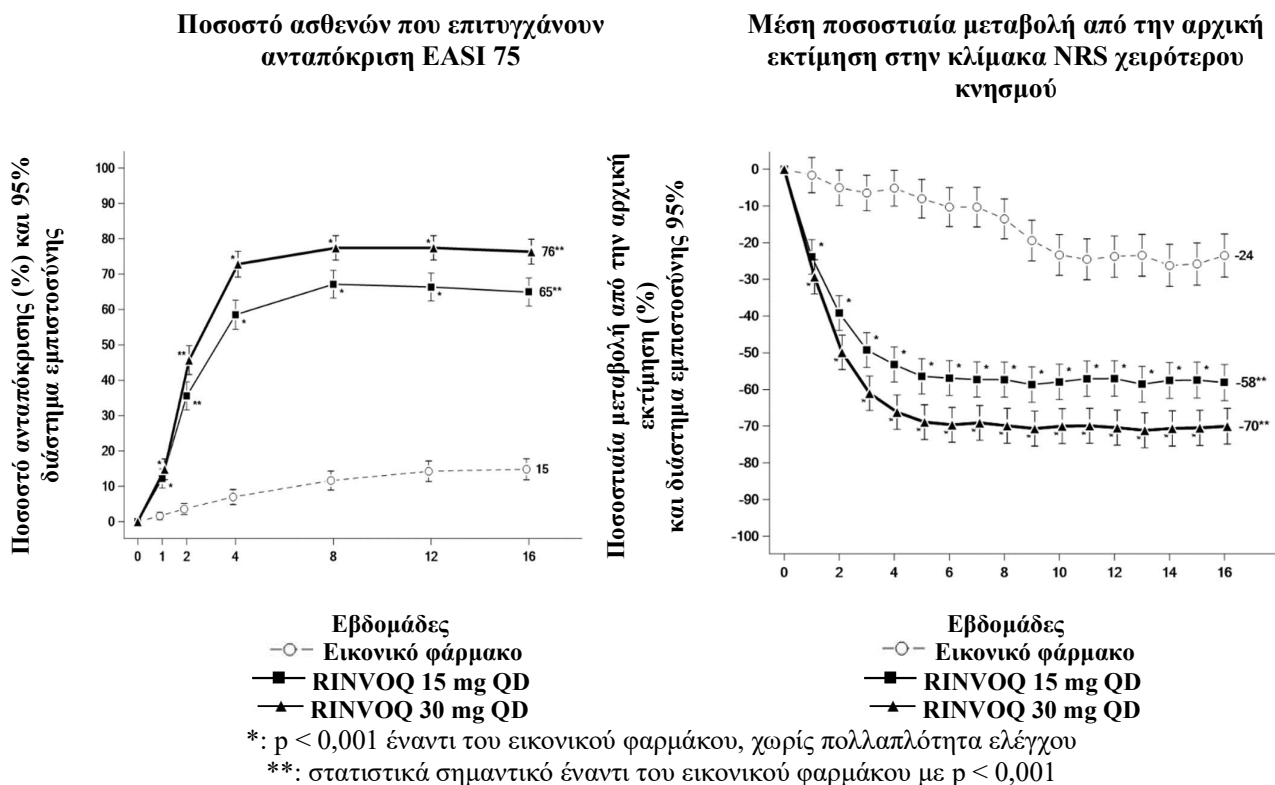
Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση EASI 75, καθώς και η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού, αντίστοιχα, μέχρι την εβδομάδα 16 για τις μελέτες MEASURE UP 1 και 2.

#### **Πίνακας 12 Στοιχεία αποτελεσματικότητας του upadacitinib**

Μελέτη	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Ομάδα θεραπείας									
Αριθμός ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Καταληκτικά σημεία εβδομάδας 16, % ανταποκριθέντων (95% CI)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (συν-πρωτεύον)	8 (5,12)	48 <sup>δ</sup> (42,54)	62 <sup>δ</sup> (56,68)	5 (2,7)	39 <sup>δ</sup> (33,45)	52 <sup>δ</sup> (46,58)	11 (7,14)	40 <sup>δ</sup> (34,45)	59 <sup>δ</sup> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (συν-πρωτεύον)	16 (12,21)	70 <sup>δ</sup> (64,75)	80 <sup>δ</sup> (75,84)	13 (9,17)	60 <sup>δ</sup> (54,66)	73 <sup>δ</sup> (68,78)	26 (21,31)	65 <sup>δ</sup> (59,70)	77 <sup>δ</sup> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5,11)	53 <sup>δ</sup> (47,59)	66 <sup>δ</sup> (60,71)	5 (3,8)	42 <sup>δ</sup> (37,48)	58 <sup>δ</sup> (53,64)	13 (9,17)	43 <sup>δ</sup> (37,48)	63 <sup>δ</sup> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>δ</sup> (12,21)	27 <sup>δ</sup> (22,32)	1 (0,2)	14 <sup>δ</sup> (10,18)	19 <sup>δ</sup> (14,23)	1 (0,3)	12 <sup>ε</sup> (8,16)	23 <sup>δ</sup> (18,27)

NRS χειρότερου κνησμού <sup>γ</sup> (βελτίωση $\geq 4$ βαθμών)	12 (8,16)	52 <sup>δ</sup> (46,58)	60 <sup>δ</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>δ</sup> (36,48)	60 <sup>δ</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>δ</sup> (46,58)	64 <sup>δ</sup> (58,69)
<b>Καταληκτικά σημεία πρόωμης έναρξης, % ανταποκριθέντων (95% CI)</b>									
EASI 75 <sup>α</sup> (Εβδομάδα 2)	4 (1,6)	38 <sup>δ</sup> (32,44)	47 <sup>δ</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>δ</sup> (27,39)	44 <sup>δ</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>δ</sup> (26,36)	44 <sup>δ</sup> (38,50)
NRS χειρότερου κνησμού (βελτίωση $\geq 4$ βαθμών την εβδομάδα 1) <sup>γ,στ</sup>	0 (0,1)	15 <sup>δ</sup> (11,19)	20 <sup>δ</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>δ</sup> (4,11)	16 <sup>δ</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>δ</sup> (8,16)	19 <sup>δ</sup> (15,24)
<p>Συντομογραφίες: UPA= upadacitinib (RINVOQ), PBO = εικονικό φάρμακο  Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλιπή δεδομένα καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες.  Ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα EASI 75 και vIGA-AD 0/1 την εβδομάδα 16 εξαιτίας της χορήγησης θεραπείας διάσωσης στις ομάδες εικονικού φαρμάκου, upadacitinib 15 mg και upadacitinib 30 mg, αντίστοιχα, ήταν 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) στην MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) στην MEASURE UP 2, και 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) στην AD UP.</p> <p><sup>α</sup> Βάσει του αριθμού των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν  <sup>β</sup> Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ο ασθενής με vIGA-AD 0 ή 1 («καθαρός» ή «σχεδόν καθαρός») με μείωση <math>\geq 2</math> βαθμών σε μια ιεραρχική κλίμακα μέτρησης 0-4  <sup>γ</sup> Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με NRS χειρότερου κνησμού <math>\geq 4</math> κατά την αρχική εκτίμηση)  <sup>δ</sup> Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με <math>p &lt; 0,001</math>  <sup>ε</sup> <math>p &lt; 0,001</math> έναντι του εικονικού φαρμάκου, χωρίς έλεγχο πολλαπλότητας  <sup>στ</sup> Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν ήδη μετά από 1 ημέρα από την έναρξη της χορήγησης upadacitinib 30 mg και 2 ημέρες μετά την έναρξη της χορήγησης upadacitinib 15 mg στις μελέτες MEASURE UP 1 και 2</p>									

**Εικόνα 1 Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση EASI 75 και μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού στις μελέτες MEASURE UP 1 και MEASURE UP 2**



Τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής στις υποομάδες (βάρους, ηλικία, φύλο, φυλή και προηγούμενη συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Τα αποτελέσματα την εβδομάδα 16 συνέχισαν να διατηρούνται έως την εβδομάδα 52 στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με upadacitinib 15 mg ή 30 mg.

*Ποιότητα ζωής/εκβάσεις βάσει αναφορών ασθενών*

**Πίνακας 13 Αποτελέσματα των εκβάσεων βάσει αναφορών ασθενών του upadacitinib τη εβδομάδα 16**

Μελέτη	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Ομάδα θεραπείας						
Αριθμός ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν	281	281	285	278	276	282
% ανταποκριθέντων (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain (βελτίωση $\geq 4$ βαθμών) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)

Μελέτη	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
ADerm-IS Sleep (βελτίωση $\geq 12$ βαθμών) <sup>α,β</sup>	13 (9,18)	55 <sup>ε</sup> (48,62)	66 <sup>ε</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>ε</sup> (44,57)	62 <sup>ε</sup> (56,69)
DLQI 0/1 <sup>γ</sup>	4 (2,7)	30 <sup>ε</sup> (25,36)	41 <sup>ε</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>ε</sup> (19,29)	38 <sup>ε</sup> (32,44)
HADS Anxiety <8 και HADS Depression < 8 <sup>δ</sup>	14 (8,20)	46 <sup>ε</sup> (37,54)	49 <sup>ε</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>ε</sup> (38,54)	56% <sup>ε</sup> (48,64)

Συντομογραφίες: UPA= upadacitinib (RINVOQ), PBO = εικονικό φάρμακο, DLQI = Δερματολογικός δείκτης ποιότητας ζωής (Dermatology Life Quality Index). HADS = Κλίμακα νοσοκομειακού άγχους και κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale)  
 Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλιπή δεδομένα καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες  
 Οι καθορισμένες οριακές τιμές αντιστοιχούν στην ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (minimal clinically important difference, MCID) και χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης.  
<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία αξιολόγησης > MCID κατά την αρχική εκτίμηση).  
<sup>β</sup> Η κλίμακα ADerm-IS Sleep (βαρύτητα συμπτωμάτων ΑΔ κατά τον ύπνο) αξιολογεί τη δυσκολία στην αρχή του ύπνου, τις επιπτώσεις στον ύπνο και το ζύπνημα τη νύχτα λόγω ΑΔ.  
<sup>γ</sup> Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με DLQI > 1 κατά την αρχική εκτίμηση).  
<sup>δ</sup> Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία αξιολόγησης HADS Anxiety  $\geq 8$  ή HADS Depression  $\geq 8$  κατά την αρχική εκτίμηση)  
<sup>ε</sup> Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με  $p < 0,001$

### Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του upadacitinib αξιολογήθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες Φάσης 3: δύο μελέτες επιβεβαιωτικής επανάληψης κατά τη φάση επαγωγής, την UC-1 (U-ACHIEVE Induction) και την UC-2 (U-ACCOMPLISH), και μία μελέτη κατά τη φάση συντήρησης, την UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Η ενεργότητα της νόσου βασίστηκε στην προσαρμοσμένη βαθμολογία Mayo (aMS, σύστημα αξιολόγησης Mayo εξαιρουμένης της Γενικής Αξιολόγησης του Ιατρού), η οποία κυμάνθηκε από 0 έως 9 με τρεις υποβαθμολογίες, με βαθμολογία έκαστης 0 (φυσιολογική) έως 3 (πιο σοβαρή): υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS), υποβαθμολογία απώλειας αίματος από το ορθό (RBS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης κεντρικού ελέγχου (ES).

### Μελέτες επαγωγής (UC-1 και UC-2)

Στις μελέτες UC-1 και UC-2, 988 ασθενείς (473 και 515 ασθενείς, αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν σε upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες με αναλογία κατανομής θεραπείας 2:1 και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας. Όλοι οι εγγεγραμμένοι ασθενείς εμφάνιζαν μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα που ορίστηκε ως aMS 5 έως 9 με ES 2 ή 3 και αποδεδειγμένη αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς ανταπόκρισης, της απώλειας ανταπόκρισης ή της δυσανεξίας σε προηγούμενη συμβατική ή/και βιολογική θεραπεία. Αποτυχία προηγούμενης θεραπείας σε τουλάχιστον 1 βιολογική αγωγή (αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής) σημειώθηκε σε 52% (246/473) και 51% (262/515) των ασθενών, αντίστοιχα. Αποτυχία προηγούμενης θεραπείας σε συμβατική αγωγή αλλά όχι σε βιολογικούς παράγοντες (χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής) σημειώθηκε σε 48% (227/473) και 49% (253/515) των ασθενών, αντίστοιχα.

Κατά την έναρξη των μελετών UC-1 και UC-2, 39% και 37% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή, 1,1% και 0,6% των ασθενών λάμβαναν μεθοτρεξάτη και 68% και 69% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά. Κατά τη διάρκεια των μελετών δεν επιτρεπόταν η συγχορήγηση θειοπουρίνης. Η ενεργότητα της νόσου των ασθενών ήταν μέτρια (aMS  $\geq 5$ ,  $\leq 7$ ) σε 61% και 60% των ασθενών και σοβαρή (aMS  $>7$ ) σε 39% και 40% των ασθενών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση βάσει aMS την εβδομάδα 8. Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τα πρωτεύοντα και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής ανταπόκρισης, της επούλωσης του βλεννογόνου, της ιστολογικής-ενδοσκοπικής επούλωσης του βλεννογόνου και της βαθιάς βλεννογονικής επούλωσης.

**Πίνακας 14 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτεύοντων και βασικών δευτερεύοντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 8 στις μελέτες επαγωγής UC-1 και UC-2**

Καταληκτικό σημείο	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών v (95% ΔΕ)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών v (95% ΔΕ)
<b>Κλινική ύφεση<sup>a</sup></b>	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
<b>Κλινική ανταπόκριση<sup>b</sup></b>	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
<b>Επούλωση βλεννογόνου<sup>γ</sup></b>	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
<b>Ιστολογική-ενδοσκοπική επούλωση βλεννογόνου<sup>δ</sup></b>	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%

Καταληκτικό σημείο	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειώ ν (95% ΔΕ)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειώ ν (95% ΔΕ)
<b>Βαθεία βλεννογονική επούλωση</b>	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = upadacitinib, aMS = προσαρμοσμένη Βαθμολογία Mayo, βασισμένη στο Σύστημα αξιολόγησης Mayo (εξαιρουμένης της Γενικής Αξιολόγησης του Ιατρού), η οποία κυμάνθηκε από 0 έως 9 με τρεις υποβαθμολογίες, με βαθμολογία έκαστης 0 (φυσιολογική) έως 3 (πιο σοβαρή): υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS), υποβαθμολογία απώλειας αίματος από το ορθό (RBS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης κεντρικού ελέγχου (ES).

<sup>+</sup>Ο αριθμός των ασθενών με “Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” στις μελέτες UC-1 και UC-2 είναι 78 και 89 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 168 και 173 στην ομάδα upadacitinib 45 mg, αντίστοιχα, ο αριθμός των ασθενών “Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” στις μελέτες UC-1 και UC-2 είναι 76 και 85 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 151 και 168 στην ομάδα upadacitinib 45 mg, αντίστοιχα.

\*p <0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% ΔΕ)

<sup>a</sup> Βάσει aMS: SFS ≤ 1 και όχι μεγαλύτερο από την αρχική τιμή, RBS = 0, ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

<sup>β</sup> Βάσει aMS: μείωση ≥ 2 βαθμούς και ≥ 30% από την αρχική τιμή και μείωση RBS ≥ 1 από την αρχική τιμή ή απόλυτη RBS ≤ 1.

<sup>γ</sup> ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

<sup>δ</sup> ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes ≤ 3,1 (η οποία υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε < 5% των κρυπτών, απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού.)

<sup>ε</sup> ES = 0, βαθμολογία Geboes < 2 (η οποία υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλεννογόνια στοιβάδα, απουσία αύξησης των ηωσινόφιλων και απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού)

#### Ενεργότητα της νόσου και συμπτώματα

Η μερική προσαρμοσμένη βαθμολογία Mayo (paMS) αποτελείται από τις συνιστώσες SFS και RBS. Η συμπτωματική ανταπόκριση κατά paMS ορίζεται ως μείωση ≥1 βαθμό και ≥30% από την αρχική τιμή και μείωση RBS ≥ 1 ή απόλυτη RBS ≤1. Στατιστικά σημαντική βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου βάσει paMS παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 2 (UC-1: 60,1% έναντι 27,3% και UC-2: 63,3% έναντι 25,9%).

#### Θεραπεία επαγωγής παρατεταμένης περιόδου

125 ασθενείς στις μελέτες UC-1 και UC-2 στους οποίους δεν καταγράφηκε επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως εντάχθηκαν στην ανοιχτής επισήμανσης εκτεταμένη περίοδο επαγωγής 8 εβδομάδων. Μετά από τη θεραπεία διάρκειας επιπλέον 8 εβδομάδων (16 εβδομάδες συνολικά) με upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως, σε 48,3% ασθενών καταγράφηκε επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης βάσει aMS. Μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία 16 εβδομάδων με upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως, σε 35,7% και 66,7% των ασθενών παρατηρήθηκε διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης βάσει aMS και 19,0% και

33,3% των ασθενών πέτυχαν κλινική ύφεση βάσει aMS την εβδομάδα 52 με θεραπεία συντήρησης με upadacitinib 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα.

### Μελέτη Θεραπείας συντήρησης (UC-3)

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας για τη μελέτη UC-3 αξιολογήθηκε σε 451 ασθενείς με επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης βάσει aMS με τη θεραπεία επαγωγής 8 εβδομάδων με upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν upadacitinib 15 mg, 30 mg ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για έως και 52 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση βάσει aMS την εβδομάδα 52. Ο Πίνακας 15 παρουσιάζει τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης της κλινικής ύφεσης, της κλινικής ύφεσης χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών, της επούλωσης του βλεννογόνου, της ιστολογικής-ενδοσκοπικής επούλωσης του βλεννογόνου και της βαθειάς βλεννογονικής επούλωσης.

**Πίνακας 15 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτευόντων και βασικών δευτερεύοντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 στη μελέτη συντήρησης UC-3**

	<b>PBO N=149</b>	<b>UPA 15 mg N=148</b>	<b>UPA 30 mg N=154</b>	<b>Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 15 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)</b>	<b>Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 30 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)</b>
<b>Κλινική ύφεση<sup>a</sup></b>	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
<b>Διατήρηση κλινικής ύφεσης<sup>b</sup></b>	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
<b>Κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών<sup>γ</sup></b>	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
<b>Επούλωση βλεννογόνου<sup>δ</sup></b>	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
<b>Ιστολογική-ενδοσκοπική επούλωση βλεννογόνου<sup>ε</sup></b>	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%

	<b>PBO N=149</b>	<b>UPA 15 mg N=148</b>	<b>UPA 30 mg N=154</b>	<b>Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 15 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)</b>	<b>Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 30 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)</b>
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
<b>Βαθειά βλεννογονική επούλωση<sup>στ</sup></b>	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής <sup>+</sup>	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = upadacitinib, aMS = προσαρμοσμένη Βαθμολογία Mayo, βασισόμενη στο Σύστημα αξιολόγησης Mayo (εξαιρουμένης της Γενικής Αξιολόγησης του Ιατρού), η οποία κυμάνθηκε από 0 έως 9 με τρεις υποβαθμολογίες, με βαθμολογία έκαστης 0 (φυσιολογική) έως 3 (πιεσοβαρή): υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS), υποβαθμολογία απώλειας αίματος από το ορθό (RBS) και υποβαθμολογία ενδοσκοπικής κεντρικού ελέγχου (ES).

<sup>+</sup>Ο αριθμός των ασθενών με “Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” είναι 81, 71, και 73 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και στις ομάδες upadacitinib 15 mg και 30 mg, αντίστοιχα. Ο αριθμός των ασθενών “Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” είναι 68, 77, και 81 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και στις ομάδες upadacitinib 15 mg και 30 mg, αντίστοιχα.

\*  $p < 0,001$ , προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% ΔΕ)

<sup>α</sup> Βάσει aMS: SFS ≤ 1 και όχι μεγαλύτερο από την αρχική τιμή, RBS = 0, ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

<sup>β</sup> Κλινική ύφεση βάσει aMS την Εβδομάδα 52 μεταξύ ασθενών με επίτευξη κλινικής ύφεσης στο τέλος της θεραπείας επαγωγής.

<sup>γ</sup> Κλινική ύφεση βάσει aMS την Εβδομάδα 52 και χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για διάστημα ≥90 ημερών αμέσως πριν την Εβδομάδα 52 μεταξύ ασθενών με επίτευξη κλινικής ύφεσης στο τέλος της θεραπείας επαγωγής.

<sup>δ</sup> ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

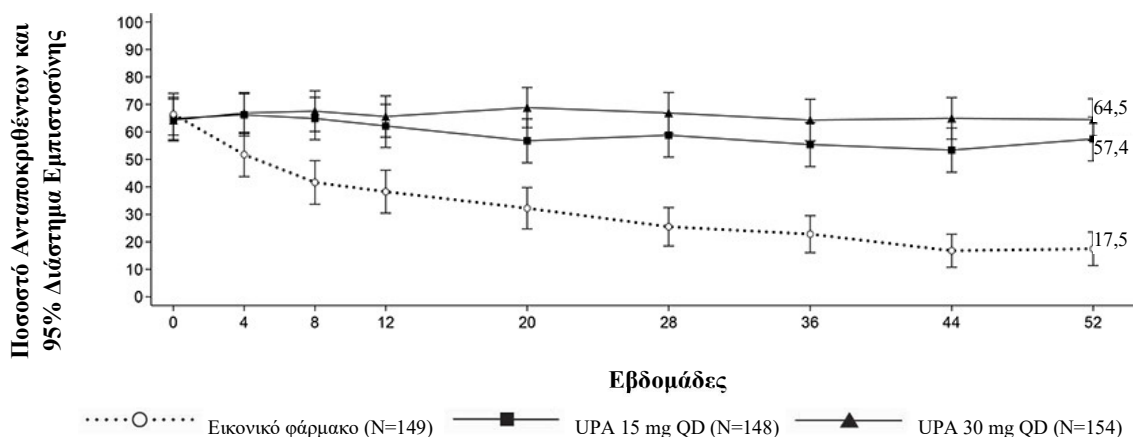
<sup>ε</sup> ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes ≤ 3,1 (η οποία υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε <5% των κρυπτών, απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού).

<sup>στ</sup> ES = 0, βαθμολογία Geboes < 2 (η οποία υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλεννογόνια στοιβάδα, απουσία αύξησης των ηωσινόφιλων και απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού).

### Συμπτώματα νόσου

Συμπτωματική ύφεση βάσει pMS, που ορίζεται ως SFS ≤ 1 και RBS = 0, επιτεύχθηκε με την πάροδο του χρόνου έως την εβδομάδα 52 σε περισσότερους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως, έναντι του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2).

**Εικόνα 2 Ποσοστό ασθενών με συμπτωματική ύφεση βάσει μερικής προσαρμοσμένης βαθμολογίας Μαγο με την πάροδο του χρόνου στη μελέτη συντήρησης UC-3**



### Ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ενδοσκοπική ύφεση (ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου) ορίστηκε ως βαθμολογία ES 0. Κατά την εβδομάδα 8, σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου καταγράφηκε επίτευξη ενδοσκοπικής ύφεσης (UC-1: 13,7% έναντι 1,3%, UC-2: 18,2% έναντι 1,7%). Στη μελέτη UC-3, σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου επιτεύχθηκε ενδοσκοπική ύφεση την εβδομάδα 52 (24,2% και 25,9% έναντι 5,6%). Διατήρηση της επούλωσης του βλεννογόνου κατά την εβδομάδα 52 (ES  $\leq 1$  χωρίς ευθρυπτότητα) παρατηρήθηκε σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου (61,6% και 69,5% έναντι 19,2%) μεταξύ των ασθενών με επίτευξη επούλωσης του βλεννογόνου στο τέλος της φάσης επαγωγής.

### Ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib κατέδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη και κλινικά σημαντική βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής, όπως μετρήθηκε από τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις βαθμολογίες 4 τομέων: συστημικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης), κοινωνικής λειτουργικότητας, συναισθηματικής λειτουργικότητας και συμπτώματα του εντέρου (συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους και της επιτακτικής ανάγκης κένωσης του εντέρου). Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 8 από την έναρξη της μελέτης με το upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 55,3 και 21,7 στη μελέτη UC-1 και 52,2 και 21,1 στη μελέτη UC-2, αντίστοιχα. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 52 από την έναρξη ήταν 49,2, 58,9 και 17,9 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg, 30 mg άπαξ ημερησίως και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

### Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του upadacitinib αξιολογήθηκαν σε τρεις πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3: δύο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, CD-1 (U-EXCEED) και CD-2 (U-EXCEL), ακολουθούμενες από μια θεραπεία συντήρησης 52 εβδομάδων και μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, CD-3 (U-ENDURE). Τα συν-πρωτεύοντα

καταληκτικά σημεία ήταν η κλινική ύφεση και η ενδοσκοπική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 για τη CD-1 και τη CD-2, και την εβδομάδα 52 για τη CD-3.

Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ήταν ηλικίας 18 έως 75 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (CD), που ορίστηκε ως μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) πολύ μαλακών ή υγρών κοπράνων  $\geq 4$  ή/και μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (APS)  $\geq 2$ , και κεντρικά αξιολογημένη απλοποιημένη ενδοσκοπική βαθμολογία για τη CD (SES-CD)  $\geq 6$ , ή  $\geq 4$  για μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο εξαιρουμένου του στενωτικού τμήματος. Οι ασθενείς με συμπτωματικές στενώσεις του εντέρου αποκλείστηκαν από τις μελέτες για τη CD.

#### Μελέτες θεραπείας επαγωγής (CD-1 και CD-2)

Στις μελέτες CD-1 και CD-2, 1.021 ασθενείς (495 και 526 ασθενείς, αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν σε upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες με αναλογία κατανομής θεραπείας 2:1.

Στη μελέτη CD-1, όλοι οι ασθενείς είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία με μία ή περισσότερες βιολογικές θεραπείες (αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας). Από αυτούς τους ασθενείς, το 61% (301/495) είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερες βιολογικές θεραπείες.

Στη μελέτη CD-2, το 45% (239/526) των ασθενών είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία με μία ή περισσότερες βιολογικές θεραπείες (αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας) και το 55% (287/526) είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία με συμβατικές θεραπείες αλλά όχι σε βιολογική θεραπεία (χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας).

Κατά την έναρξη των μελετών CD-1 και CD-2, το 34% και το 36% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή, το 7% και το 3% των ασθενών λάμβαναν ανοσοτροποποιητικά, και το 15% και το 25% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά.

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ξεκίνησαν να λαμβάνουν ένα σχήμα σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 4.

Και οι δύο μελέτες περιελάμβαναν μια παρατεταμένη περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων με upadacitinib 30 mg άπαξ ημερησίως για ασθενείς που λάμβαναν upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως και δεν σημείωσαν κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS (μείωση  $\geq 30\%$  στη μέση ημερήσια SF πολύ μαλακών ή υγρών κοπράνων ή/και μείωση  $\geq 30\%$  στη μέση ημερήσια APS με καμία να μην είναι μεγαλύτερη από την αρχική τιμή) την εβδομάδα 12.

#### *Κλινική ενεργότητα νόσου και συμπτώματα*

Στις μελέτες CD-1 και CD-2, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 45 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 16). Η έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν ταχεία και επιτεύχθηκε ήδη από την εβδομάδα 2 (Πίνακας 16).

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν upadacitinib 45 mg παρουσίασαν την εβδομάδα 12 σημαντικό μεγαλύτερη βελτίωση στην κόπωση από την έναρξη, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου-Κόπωσης (FACIT-F), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### *Ενδοσκοπική αξιολόγηση*

Στις μελέτες CD-1 και CD-2, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 45 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης την

εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 16). Στις μελέτες CD-1 και CD-2, ένα μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 45 mg (14% και 19%, αντίστοιχα) πέτυχε SES-CD 0-2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0% και 5%, αντίστοιχα).

**Πίνακας 16 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτευόντων και των πρόσθετων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στις μελέτες CD-1 και CD-2 για τη θεραπεία επαγωγής**

Μελέτη	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών (95% CI)
<b>Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 12</b>						
<b>Κλινική ύφεση<sup>a</sup></b>	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
<b>Ενδοσκοπική ανταπόκριση<sup>b</sup></b>	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
<b>Πρόσθετα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 12</b>						
<b>Κλινική ύφεση σύμφωνα με τον CDAI<sup>γ</sup></b>	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
<b>Κλινική ανταπόκριση (CR-100)<sup>δ</sup></b>	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
<b>Κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών<sup>α,ε</sup></b>	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
<b>Ενδοσκοπική ύφεση<sup>στ</sup></b>	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
<b>Επούλωση βλεννογόνου<sup>ς</sup></b>	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
<b>Καταληκτικά σημεία πρώιμης έναρξης</b>						
<b>Κλινική ύφεση την εβδομάδα 4<sup>α</sup></b>	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
<b>CR-100 την εβδομάδα 2<sup>δ</sup></b>	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = upadacitinib						
* p < 0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)						
** p < 0,01, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)						

\*\*\* ονομαστικό  $p < 0,001$  για τη σύγκριση του UPA έναντι του PBO, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)

<sup>α</sup> Μέση ημερήσια SF  $\leq 2,8$  και APS  $\leq 1,0$  με καμία να μην είναι μεγαλύτερη από την αρχική τιμή

<sup>β</sup> Μείωση στη SES-CD  $> 50\%$  από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής (ή για ασθενείς με SES-CD 4 κατά την έναρξη της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής, μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής)

<sup>γ</sup> CDAI  $< 150$

<sup>δ</sup> Μείωση κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς στον CDAI από την αρχική τιμή

<sup>ε</sup> Διακοπή του στεροειδούς και επίτευξη κλινικής ύφεσης μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στεροειδές κατά την έναρξη

<sup>στ</sup> SES-CD  $\leq 4$  και μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς έναντι της αρχικής τιμής και χωρίς υποβαθμολογία  $> 1$  σε οποιαδήποτε επιμέρους μεταβλητή

<sup>ζ</sup> Υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας 0 βάσει SES-CD σε ασθενείς με υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας  $\geq 1$  βάσει SES-CD κατά την έναρξη

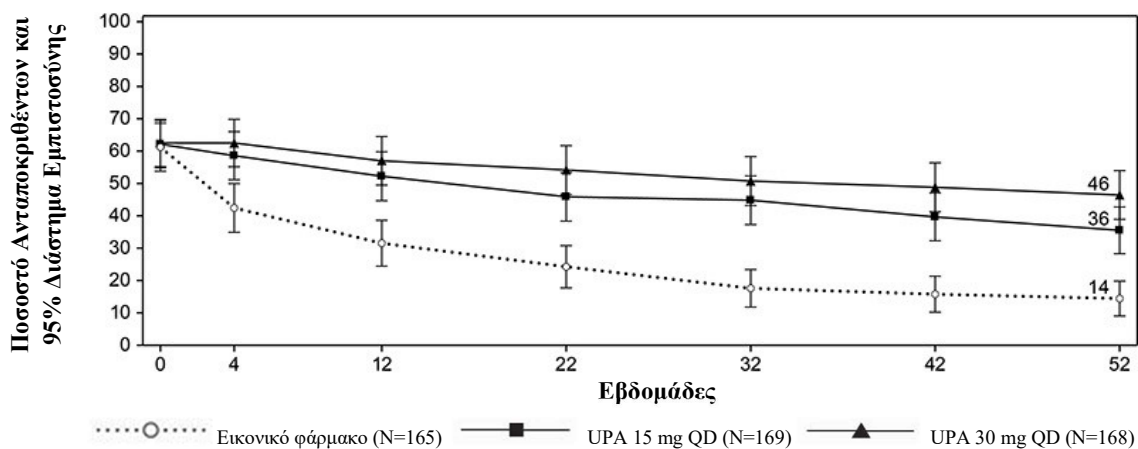
### Μελέτη θεραπείας συντήρησης (CD-3)

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CD-3 αξιολόγησε 502 ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS με τη θεραπεία επαγωγής 12 εβδομάδων με upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να λάβουν ένα σχήμα συντήρησης είτε με upadacitinib 15 mg είτε με 30 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες.

### Κλινική ενεργότητα νόσου και συμπτώματα

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 3, Πίνακας 17).

### **Εικόνα 3 Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση στη μελέτη CD-3 για τη θεραπεία συντήρησης**



Οι ασθενείς που λάμβαναν upadacitinib 30 mg παρουσίασαν την εβδομάδα 52 σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην κόπωση από την έναρξη, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου-Κόπωσης (FACIT-F), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 17 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτεύοντων και των πρόσθετων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 στη μελέτη CD-3 για τη θεραπεία συντήρησης**

Ομάδα θεραπείας	PBO <sup>+</sup> N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών 15 mg έναντι PBO (95% CI)	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών 30 mg έναντι PBO (95% CI)
<b>Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία</b>					
<b>Κλινική ύφεση<sup>α</sup></b>	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
<b>Ενδοσκοπική ανταπόκριση<sup>β</sup></b>	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
<b>Πρόσθετα καταληκτικά σημεία</b>					
<b>Κλινική ύφεση σύμφωνα με τον CDAI<sup>γ</sup></b>	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
<b>Κλινική ανταπόκριση (CR-100)<sup>δ</sup></b>	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
<b>Κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών<sup>α,ε</sup></b>	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
<b>Διατήρηση κλινικής ύφεσης<sup>α,στ</sup></b>	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
<b>Ενδοσκοπική ύφεση<sup>ζ</sup></b>	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
<b>Επούλωση βλεννογόνου<sup>η</sup></b>	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
<b>Βαθιά ύφεση<sup>α,θ</sup></b>	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*
<p>Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = upadacitinib  <sup>+</sup> Η ομάδα εικονικού φαρμάκου αποτελούνταν από ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS με upadacitinib 45 mg στο τέλος της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης  * p &lt; 0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)  ** p &lt; 0,01, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)  *** ονομαστικό p &lt; 0,001 για τη σύγκριση του UPA έναντι του PBO, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)  <sup>α</sup> Μέση ημερήσια SF ≤ 2,8 και APS ≤ 1,0 με καμία να μην είναι μεγαλύτερη από την αρχική τιμή  <sup>β</sup> Μείωση στη SES-CD &gt; 50% από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής (ή για ασθενείς με SES-CD 4 κατά την έναρξη της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής, μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής)  <sup>γ</sup> CDAI &lt; 150</p>					

<sup>δ</sup> Μείωση του CDAI  $\geq 100$  βαθμούς από την αρχική τιμή  
<sup>ε</sup> Χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για διάστημα 90 ημερών πριν την εβδομάδα 52 και επίτευξη κλινικής ύφεσης. Στο υποσύνολο των ασθενών που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας επαγωγής, το 38% (N=63) στην ομάδα του upadacitinib 15 mg, το 38% (N=63) στην ομάδα του upadacitinib 30 mg και το 5% (N=61) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ελεύθεροι κορτικοστεροειδών για 90 ημέρες πριν την εβδομάδα 52 και σε κλινική ύφεση  
<sup>στ</sup> Οριζόμενη ως επίτευξη κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση κατά την είσοδο στη μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης  
<sup>ς</sup> SES-CD  $\leq 4$  και μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς έναντι της αρχικής τιμής και χωρίς υποβαθμολογία  $> 1$  σε οποιαδήποτε επιμέρους μεταβλητή  
<sup>η</sup> Υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας 0 βάσει SES-CD σε ασθενείς με υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας  $\geq 1$  βάσει SES-CD κατά την έναρξη  
<sup>θ</sup> Κλινική ύφεση και ενδοσκοπική ύφεση

Οι ασθενείς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση, βάσει SF/APS, στη θεραπεία επαγωγής με upadacitinib την εβδομάδα 12 στις μελέτες CD-1 και CD-2 (122 ασθενείς) έλαβαν upadacitinib 30 mg άπαξ ημερησίως για 12 ακόμη εβδομάδες. Από αυτούς τους ασθενείς, το 53% πέτυχε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 24. Από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην παρατεταμένη περίοδο θεραπείας και συνέχισαν με τη λήψη θεραπείας συντήρησης με upadacitinib 30 mg, το 25% πέτυχε κλινική ύφεση και το 22% πέτυχε ενδοσκοπική ανταπόκριση την εβδομάδα 52.

#### *Ενδοσκοπική αξιολόγηση*

Στη μελέτη CD-3, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ενδοσκοπικής ύφεσης ανταπόκρισης την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 17). Επιπροσθέτως των ενδοσκοπικών καταληκτικών σημείων που περιγράφονται στον Πίνακα 17, ένα μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg (11% και 21%, αντίστοιχα) πέτυχε SES-CD 0-2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3%) την εβδομάδα 52. Η κλινική ύφεση χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στεροειδές κατά την έναρξη επιτεύχθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg και 30 mg (17% και 25%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3%) την εβδομάδα 52.

#### *Υποχώρηση εξωεντερικών εκδηλώσεων*

Η υποχώρηση των εξωεντερικών εκδηλώσεων παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg (25%) και σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 30 mg (36%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15%) την εβδομάδα 52.

#### *Θεραπεία διάσωσης*

Στη μελέτη CD-3, οι ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή απώλεια ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν θεραπεία διάσωσης με upadacitinib 30 mg. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του upadacitinib 15 mg και έλαβαν θεραπεία διάσωσης με upadacitinib 30 mg για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, το 84% (76/90) πέτυχε κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS και το 48% (43/90) πέτυχε κλινική ύφεση στις 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας διάσωσης.

#### *Εκβάσεις της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής*

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib πέτυχαν μεγαλύτερη βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL), όπως μετρήθηκε από τη συνολική βαθμολογία του Ερωτηματολογίου για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βελτιώσεις

παρατηρήθηκαν στις βαθμολογίες και των 4 τομέων: συστηματικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης) και συμπτώματα του εντέρου (συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους και της επιτακτικής ανάγκης κένωσης του εντέρου), καθώς και κοινωνική συναισθηματική λειτουργικότητα. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 12 από την έναρξη της μελέτης με το upadacitinib 45 mg άπαξ ημερησίως σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 46,0 και 21,6 στη μελέτη CD-1 και 46,3 και 24,4 στη μελέτη CD-2, αντίστοιχα. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 52 από την έναρξη ήταν 59,3, 64,5 και 46,4 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με upadacitinib 15 mg, 30 mg άπαξ ημερησίως και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 344 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα τυχαιοποιήθηκαν στις τρεις μελέτες Φάσης 3 για να λάβουν είτε 15 mg (N=114) ή 30 mg (N=114) upadacitinib ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N=116), σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή. Η αποτελεσματικότητα ήταν συνεπής μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων. Το προφίλ ασφάλειας στους εφήβους ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων, με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο ποσοστό ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας και του έρπητα ζωστήρα. Και στις δύο δόσεις, το ποσοστό ουδετεροπενίας ήταν ελαφρώς αυξημένο στους εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το ποσοστό έρπητα ζωστήρα σε εφήβους στη δόση των 30 mg ήταν συγκρίσιμο με εκείνο των ενηλίκων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δόσης των 30 mg σε εφήβους βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση.

**Πίνακας 18 Στοιχεία αποτελεσματικότητας του upadacitinib για εφήβους την εβδομάδα 16**

Μελέτη	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Ομάδα θεραπείας						
Αριθμός εφήβων που τυχαιοποιήθηκαν	40	42	36	33	40	39
<b>% ανταποκριθέντων (95% CI)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,β</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
NRS χειρότερου κνησμού <sup>γ</sup> (βελτίωση ≥ 4 βαθμών)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Συντομογραφίες: UPA= upadacitinib (RINVOQ), PBO = εικονικό φάρμακο Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλιπή δεδομένα καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες <sup>a</sup> Βάσει του αριθμού των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν <sup>β</sup> Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ο ασθενής με vIGA-AD 0 ή 1 («καθαρός» ή «σχεδόν καθαρός») με μείωση ≥ 2 βαθμών σε μια ιεραρχική κλίμακα μέτρησης 0-4. <sup>γ</sup> Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με NRS χειρότερου κνησμού ≥ 4 κατά την αρχική εκτίμηση).						

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το RINVOQ σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ένδειξη της χρόνιας ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της σπονδυλοαρθρίτιδας και της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας), της ατοπικής δερματίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι εκθέσεις πλάσματος στο upadacitinib είναι ανάλογες προς τη δόση σε όλο το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται σε διάστημα 4 ημερών με ελάχιστη συσσώρευση μετά από τη χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων.

### Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση του upadacitinib παρατεταμένης αποδέσμευσης, το upadacitinib απορροφάται με διάμεση  $T_{max}$  2 έως 4 ωρών. Η συγχορήγηση του upadacitinib με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν άσκησε καμία κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις στο upadacitinib (αύξηση της AUC κατά 29% και της  $C_{max}$  κατά 39% έως 60%). Σε κλινικές δοκιμές, το upadacitinib χορηγήθηκε ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). *In vitro*, το upadacitinib αποτελεί υπόστρωμα για τους μεταφορείς εκροής P-gp και BCRP.

### Κατανομή

Το upadacitinib δεσμεύεται κατά 52% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το upadacitinib καταμερίζεται ομοίως μεταξύ του πλάσματος και των κυτταρικών στοιχείων του αίματος, όπως υποδεικνύεται από την αναλογία αίματος προς πλάσμα της τάξης του 1,0.

### Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός του upadacitinib συντελείται με την διαμεσολάβηση του CYP3A4 με δυνητικά ελάσσονα συμβολή του CYP2D6. Η φαρμακολογική δραστηριότητα του upadacitinib αποδίδεται στο γονικό μόριο. Σε μία ραδιοσημασμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπους, το αμετάβλητο upadacitinib αντιπροσώπευε το 79% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, ενώ ο κύριος μεταβολίτης (προϊόν μονο-οξειδωσης ακολουθούμενη από γλυκουρονιδίωση) αντιπροσώπευε το 13% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Δεν έχουν αναγνωρισθεί ενεργοί μεταβολίτες για το upadacitinib.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης διαλύματος άμεσης αποδέσμευσης [ $^{14}C$ ]-upadacitinib, το upadacitinib απομακρύνθηκε κυρίως ως αμετάβλητη γονική ουσία στα ούρα (24%) και τα κόπρανα (38%). Περίπου το 34% της δόσης του upadacitinib απεκρίθη ως μεταβολίτης. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης του upadacitinib κυμαινόταν από 9 έως 14 ώρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η AUC του upadacitinib ήταν 18%, 33%, και 44% υψηλότερη σε άτομα με ήπια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 60 έως 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), μέτρια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 30 έως 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σοβαρή (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 15 έως 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η  $C_{max}$  του upadacitinib ήταν παρόμοια σε άτομα με φυσιολογική και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει κλινικά σημαντική επίπτωση στην έκθεση στο upadacitinib (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ήπια (Child-Pugh A) και μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει καμία κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση στο upadacitinib. Η AUC του upadacitinib ήταν 28% και 24% υψηλότερη σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η  $C_{max}$  του upadacitinib ήταν αμετάβλητη σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία

και 43% υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το upadacitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική του upadacitinib δεν έχει αξιολογηθεί ακόμα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική του upadacitinib και οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης είναι παρόμοιες για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με ατοπική δερματίτιδα. Η δοσολογία σε εφήβους ασθενείς βάρους 30 kg έως < 40 kg προσδιορίστηκε με τη χρήση πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής και προσομοίωσης.

Η φαρμακοκινητική του upadacitinib σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 12 ετών) με ατοπική δερματίτιδα δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### *Ενδογενείς παράγοντες*

Η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, η φυλή και η εθνικότητα δεν άσκησαν κλινικά ουσιαστική επίδραση στην έκθεση στο upadacitinib. Η φαρμακοκινητική του upadacitinib είναι σύμφωνη μεταξύ ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας.

Βάσει μίας 2-ετούς μελέτης καρκινογένεσης, το upadacitinib, σε επίπεδα έκθεσης (με βάση την AUC) περίπου 4 και 10 φορές περισσότερα από την κλινική δόση των 15 mg, 2 και 5 φορές περισσότερα από την κλινική δόση των 30 mg και 1,7 και 4 φορές περισσότερα από την κλινική δόση των 45 mg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες Sprague-Dawley αντίστοιχα, δεν άσκησε καρκινογόνο δράση σε επίμυες Sprague-Dawley. Σε μία μελέτη καρκινογένεσης 26 εβδομάδων σε CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic διαγονιδιακούς μύες, το upadacitinib δεν άσκησε καρκινογόνο δράση.

Βάσει των αποτελεσμάτων *in vitro* και *in vivo* των δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές αποκλίσεις, το upadacitinib δεν άσκησε μεταλλαξιογόνο ή γονοτοξική δράση.

Το upadacitinib δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς επίμυες σε εκθέσεις έως και περίπου 17 και 34 φορές τη μεγαλύτερη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (MRHD) των 45 mg σε άρρενες και σε θήλεα, αντίστοιχα, με βάση την AUC σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις στις εμβρυϊκές απορροφήσεις που σχετίζονται με απώλειες μετά από την εμφύτευση σε αυτή τη μελέτη γονιμότητας στους επίμυες αποδόθηκαν στις αναπτυξιακές/τερατογόνες επιδράσεις του upadacitinib. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε εκθέσεις χαμηλότερες από την κλινική έκθεση (με βάση την AUC). Οι απώλειες μετά από την εμφύτευση παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 9 φορές την κλινική έκθεση της MRHD των 45 mg (με βάση την AUC).

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ζώα, το upadacitinib άσκησε τερατογόνο δράση τόσο στους επίμυες όσο και στους κονίκλους. Το upadacitinib σε επίμυες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών σε επίπεδα έκθεσης 1,6, 0,8 και 0,6 φορές την κλινική έκθεση (με βάση την AUC) στη δόση των 15, 30 και 45 mg (MRHD), αντίστοιχα. Σε κονίκλους παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών δυσπλασιών σε επίπεδα έκθεσης 15, 7,6 και 6 φορές την κλινική έκθεση στην δόση των 15,30 και 45 mg (με βάση την AUC) αντίστοιχα.

Μετά από τη χορήγηση του upadacitinib σε θηλάζοντες επίμυες, οι συγκεντρώσεις του upadacitinib στο γάλα στην πάροδο του χρόνου ήταν παράλληλες γενικά με εκείνες στο πλάσμα, με περίπου 30 φορές υψηλότερη έκθεση στο γάλα σε σχέση με το μητρικό πλάσμα. Περίπου το 97% του σχετιζόμενου με το upadacitinib υλικού στο γάλα ήταν το γονικό μόριο, upadacitinib.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υπρομελλόζη  
Μαννιτόλη  
Τρυγικό οξύ  
Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Πολυβινυλαλκοόλη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)  
Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172) (μόνο για την περιεκτικότητα των 15 mg)  
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172) (μόνο για την περιεκτικότητα των 45 mg)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες κυψέλης (blister): 2 χρόνια  
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες φιάλης: 3 χρόνια

#### RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες κυψέλης (blister): 2 χρόνια  
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες φιάλης: 3 χρόνια

#### RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) ή στη φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### RINVOO 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο - αλουμίνιο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό μέσο και καπάκι πολυπροπυλενίου σε κουτί που περιέχει 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη (30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή 3 φιάλες (90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### RINVOO 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο - αλουμίνιο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό μέσο και καπάκι πολυπροπυλενίου σε κουτί που περιέχει 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη (30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή 3 φιάλες (90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### RINVOO 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο - αλουμίνιο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό μέσο και καπάκι πολυπροπυλενίου σε κουτί που περιέχει 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.