

Scheda informativa farmaco: Rinvoq (upadacitinib) – Crohn
Data redazione istruttoria: 16/07/2024

N. istruttoria	2024-31									
Nome commerciale *	Rinvoq									
Principio attivo *	Upadacitinib									
Indicazione oggetto di valutazione *	Trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico									
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione									
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 16/2024 GU Serie Generale n.118 del 22-05-2024									
Ditta produttrice	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG									
ATC e descrizione	L04AF03 – Agenti antineoplastici ed immunomodulanti – inibitori della chinasi associata a Janus (JAK)									
Formulazione	compressa a rilascio prolungato									
Dosaggio	14 mg, 30 mg,45 mg									
Posologia	<table border="1"> <tr> <td>Induzione</td> <td>45 mg/die x 12 sett</td> <td>Per i pazienti che non hanno raggiunto un beneficio terapeutico adeguato dopo l'induzione iniziale di 12 settimane, può essere considerata un'induzione prolungata per ulteriori 12 settimane con una dose di 30 mg una volta al giorno. Per questi pazienti, upadacitinib deve essere interrotto se non vi è evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Mantenimento deve essere usata la dose efficace più bassa</td> <td>15 mg/die</td> <td>dose raccomandata per: - pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4 RCP) - pazienti di età ≥65 anni</td> </tr> <tr> <td>30 mg/die</td> <td>dose che può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4 RCP) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.</td> </tr> </table> <p><i>Visto RCP</i></p>		Induzione	45 mg/die x 12 sett	Per i pazienti che non hanno raggiunto un beneficio terapeutico adeguato dopo l'induzione iniziale di 12 settimane, può essere considerata un'induzione prolungata per ulteriori 12 settimane con una dose di 30 mg una volta al giorno. Per questi pazienti, upadacitinib deve essere interrotto se non vi è evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.	Mantenimento deve essere usata la dose efficace più bassa	15 mg/die	dose raccomandata per: - pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4 RCP) - pazienti di età ≥65 anni	30 mg/die	dose che può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4 RCP) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.
Induzione	45 mg/die x 12 sett	Per i pazienti che non hanno raggiunto un beneficio terapeutico adeguato dopo l'induzione iniziale di 12 settimane, può essere considerata un'induzione prolungata per ulteriori 12 settimane con una dose di 30 mg una volta al giorno. Per questi pazienti, upadacitinib deve essere interrotto se non vi è evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.								
Mantenimento deve essere usata la dose efficace più bassa	15 mg/die	dose raccomandata per: - pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4 RCP) - pazienti di età ≥65 anni								
	30 mg/die	dose che può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4 RCP) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.								
Meccanismo di azione	Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (JAK). Le JAK sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali di citochine o di fattori di crescita coinvolti in una vasta gamma di processi cellulari, tra cui le risposte infiammatorie, l'emopoiesi e la sorveglianza immunitaria. La famiglia di enzimi JAK comprende quattro membri, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, che lavorano in coppia per fosforilare e attivare trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (STAT). Questa fosforilazione, a sua volta, modula l'espressione genica e la funzione cellulare. JAK1 è importante nei segnali delle citochine infiammatorie mentre JAK2 è importante per la maturazione dei globuli rossi e i segnali JAK3 svolgono un ruolo nella sorveglianza immunitaria e nella funzione dei linfociti. <i>Visto RCP</i>									
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	Non valutato ai fini innovatività									
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No									

Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	<p>Per la confezione con A.I.C. n. 048399012/E (15 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, dermatologo, gastroenterologo (RNRL);</p> <p>Per la confezione con A.I.C. n. 048399063/E (30 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, internista e gastroenterologo (RNRL);</p> <p>Per la confezione con A.I.C. n. 048399101/E (45 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - gastroenterologo ed internista (RNRL).</p>
Nota AIFA *	No
PT/PHT *	Scheda di prescrizione cartacea AIFA (Allegato 1)
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	15 mg, 28 cpr - € 800,00 30 mg, 28 cpr - € 1.600,00 45 mg, 28 cpr - € 2.400,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì, - dermatite atopica - colite ulcerosa - spondilite - artrite psoriasica - artrite reumatoide vedi DDR 140/2023, Decreto individuazione Centri per farmaci biologici (e non), sezione area gastroenterologica - Allegato 2
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	Sì, ✓ Anti-TNFalfa (adalimumab, infliximab) ✓ Anti-IL23 (risankizumab) ✓ Anti-IL12/23 (ustekinumab) ✓ Anti-integrine (vedolizumab) vedi DDR 140/2023, Decreto individuazione Centri per farmaci biologici (e non), sezione area gastroenterologica - Allegato 2
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Sì, Centri per il trattamento delle patologie gastroenterologiche (DDR 140/2023 – vedi Allegato 2 alla presente)
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No

<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti: - di età pari o superiore a 65 anni; - pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come fumatori da molto tempo o coloro che hanno fumato in passato per lungo tempo); - pazienti con fattori di rischio per tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno) <i>RCP – paragrafo 4.4</i></p>																																													
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Upadacitinib ha dimostrato superiorità vs placebo in termini di remissione clinica° e risposta endoscopica°° (endpoint coprimari) sia nella fase di induzione di 12 settimane (RCT U-EXCEL e U-EXCEED), sia come terapia di mantenimento nello studio di estensione U-ENDURE di 52 settimane.</p> <table border="1" data-bbox="517 658 1362 1357"> <thead> <tr> <th>Studio</th> <th>Disegno</th> <th>Pazienti inclusi</th> <th>Trattamento</th> <th>Controllo</th> <th>Endpoint primario</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>U-EXCEL</td> <td>Studi di induzione RCT fase III, doppio cieco</td> <td>pz di età 18-75 anni con CD moderato-severo* da almeno 3 mesi con storia di fallimento** ad una o più terapie convenzionali o biologiche</td> <td>upadacitinib§ 45 mg/die per 12 settimane (periodo double blind) + eventuali altre 12 settimane in assenza di risposta***</td> <td>Placebo</td> <td rowspan="3">Remissione clinica (criteri EMA)° E risposta endoscopica°°</td> </tr> <tr> <td>U-EXCEED</td> <td>durata: 12 settimane</td> <td>pz di età 18-75 anni con CD moderato-severo* da almeno 3 mesi, con storia di fallimento** ad una o più terapie biologiche</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>U-ENDURE</td> <td>Studio di mantenimento, RCT fase III, doppio cieco durata: 52 settimane</td> <td>pz arruolati negli RCT U-EXCEL e U-EXCEED (da qualunque braccio), che hanno raggiunto risposta***</td> <td>upadacitinib§ 15 mg/die 30 mg/die</td> <td>Placebo</td> </tr> </tbody> </table> <p>* La malattia di Crohn da moderata a grave è stata definita come una media di quattro o più casi di feci molto molli o liquide al giorno o un punteggio di dolore addominale pari o superiore a 2, più un punteggio endoscopico semplice per la malattia di Crohn (SES-CD #) di 6 o più (≥4 per i pazienti con malattia ileale isolata), escludendo la componente della scala riguardante la presenza di restringimento. I pazienti hanno riferito la frequenza giornaliera di feci molto molli o liquide utilizzando la Bristol Stool Chart; media pari o superiore a 7 giorni indica una diarrea più grave.</p> <p>** Fallimento = risposta inadeguata o tossicità inaccettabile</p> <p>***Una risposta clinica è stata definita come una diminuzione di almeno il 30% nella frequenza media giornaliera di feci molto molli o liquide o nel punteggio del dolore addominale (intervallo da 0 [nessun dolore] a 3 [dolore intenso]), senza risultati peggiori di base</p> <p>§ Era vietato l'uso concomitante di terapie biologiche e immunosoppressori diversi dal metotrexato o dai glucocorticoidi</p> <p>°remissione clinica (criteri EMA) - frequenza media giornaliera di feci molto molli o liquide ≤2,8 e punteggio medio giornaliero del dolore addominale ≤ 1,0 ed entrambi non superiori al basale</p> <p>°°risposta endoscopica: diminuzione vs basale del punteggio SES-CD# (riduzione >50%, oppure, se SES-CD# basale = 4, attesa diminuzione di ≥ 2 punti)</p> <p># SES-CD valuta quattro componenti in cinque segmenti intestinali (ciascuno valutato su una scala da 0 a 3); i punteggi totali vanno da 0 a 56, con punteggi più alti che indicano una malattia più grave.</p> <p>Principali risultati di efficacia</p> <table border="1" data-bbox="517 1957 1401 2065"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Induzione (12 sett)</th> <th colspan="3">Mantenimento (52 sett)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Studio U-EXCEL</th> <th colspan="2">Studio U-EXCEED</th> <th colspan="3">U-ENDURE</th> </tr> <tr> <th></th> <th>UPA 45 mg</th> <th>PBO</th> <th>UPA 45 mg</th> <th>PBO</th> <th>UPA 15 mg</th> <th>UPA 30 mg</th> <th>PBO</th> </tr> </thead> </table>	Studio	Disegno	Pazienti inclusi	Trattamento	Controllo	Endpoint primario	U-EXCEL	Studi di induzione RCT fase III, doppio cieco	pz di età 18-75 anni con CD moderato-severo* da almeno 3 mesi con storia di fallimento** ad una o più terapie convenzionali o biologiche	upadacitinib§ 45 mg/die per 12 settimane (periodo double blind) + eventuali altre 12 settimane in assenza di risposta***	Placebo	Remissione clinica (criteri EMA)° E risposta endoscopica°°	U-EXCEED	durata: 12 settimane	pz di età 18-75 anni con CD moderato-severo* da almeno 3 mesi, con storia di fallimento** ad una o più terapie biologiche			U-ENDURE	Studio di mantenimento, RCT fase III, doppio cieco durata: 52 settimane	pz arruolati negli RCT U-EXCEL e U-EXCEED (da qualunque braccio), che hanno raggiunto risposta***	upadacitinib§ 15 mg/die 30 mg/die	Placebo		Induzione (12 sett)				Mantenimento (52 sett)			Studio U-EXCEL		Studio U-EXCEED		U-ENDURE				UPA 45 mg	PBO	UPA 45 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO
Studio	Disegno	Pazienti inclusi	Trattamento	Controllo	Endpoint primario																																									
U-EXCEL	Studi di induzione RCT fase III, doppio cieco	pz di età 18-75 anni con CD moderato-severo* da almeno 3 mesi con storia di fallimento** ad una o più terapie convenzionali o biologiche	upadacitinib§ 45 mg/die per 12 settimane (periodo double blind) + eventuali altre 12 settimane in assenza di risposta***	Placebo	Remissione clinica (criteri EMA)° E risposta endoscopica°°																																									
U-EXCEED	durata: 12 settimane	pz di età 18-75 anni con CD moderato-severo* da almeno 3 mesi, con storia di fallimento** ad una o più terapie biologiche																																												
U-ENDURE	Studio di mantenimento, RCT fase III, doppio cieco durata: 52 settimane	pz arruolati negli RCT U-EXCEL e U-EXCEED (da qualunque braccio), che hanno raggiunto risposta***	upadacitinib§ 15 mg/die 30 mg/die	Placebo																																										
	Induzione (12 sett)				Mantenimento (52 sett)																																									
	Studio U-EXCEL		Studio U-EXCEED		U-ENDURE																																									
	UPA 45 mg	PBO	UPA 45 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO																																							

	<table border="1"> <tr> <td>Remissione clinica % pz^o</td> <td>50,7*</td> <td>22,2</td> <td>39,8*</td> <td>14,0</td> <td>35,5*</td> <td>46,4*</td> <td>14,4</td> </tr> <tr> <td>risposta endoscopica^{oo} %pz</td> <td>45,5*</td> <td>13,1</td> <td>3,5*</td> <td>34,6</td> <td>27,6*</td> <td>40,1*</td> <td>7,3</td> </tr> </table> <p>^oremissione clinica (criteri EMA) - frequenza media giornaliera di feci molto molli o liquide $\leq 2,8$ e punteggio medio giornaliero del dolore addominale $\leq 1,0$ ed entrambi non superiori al basale</p> <p>^{oo}risposta endoscopica: diminuzione vs basale del punteggio SES-CD# (riduzione $>50\%$, oppure, se SES-CD# basale = 4, attesa diminuzione di ≥ 2 punti)</p> <p>*$p < 0,001$ vs placebo</p> <p>UPA: upadacitinib; PBO: placebo</p> <p><i>N Engl J Med 2023;388:1966-80.</i></p> <p>Principali risultati di sicurezza Gli eventi avversi comuni nella fase di induzione sono stati acne, rinfaringite, anemia e cefalea nel gruppo upadacitinib 45 mg. Nella fase di mantenimento gli eventi avversi più frequenti con upadacitinib sono stati COVID-19 in entrambi i gruppi upadacitinib e infezione del tratto respiratorio superiore nel gruppo upadacitinib 30 mg. La polmonite era più comune ($>1\%$) in entrambe le dosi di mantenimento di upadacitinib negli studi sulla malattia di Crohn rispetto a quanto riportato in precedenza e pertanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di aggiornare la polmonite da non comune a comune nella tabella delle reazioni avverse nella sezione 4.8 del RCP. Il motivo della maggiore prevalenza di polmonite negli studi sulla malattia di Crohn non è stato completamente chiarito ma potrebbe essere correlato alla pandemia di COVID-19. Inoltre, nella sezione 4.8 dell'RCP è stata proposta la seguente dichiarazione riguardante le frequenze degli eventi avversi più comuni: "Negli studi clinici di induzione e mantenimento controllati con placebo sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 3\%$ dei pazienti) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg sono state infezione del tratto respiratorio superiore (19,9%), ipertensione (8,7%), aumento dei CPK nel sangue (7,6%), anemia (7,4%), mal di testa (6,6%), acne (6,3%), neutropenia (6,0%), eruzione cutanea (5,2%), herpes zoster (6,1%), aumento della CPK nel sangue (4,1%), polmonite (4,1%), ipercolesterolemia (4,0%), bronchite (3,9%), aumento dell'aspartato transaminasi (3,9%), affaticamento (3,9%), aumento dell'alanina transaminasi (3,5%), follicolite (3,6%), herpes simplex (3,2%) e influenza (3,2%)."</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Summary of Safety Concerns</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Important identified risks</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Serious and opportunistic infections including TB Herpes zoster NMSC GI perforation </td> </tr> <tr> <td>Important potential risks</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Malignancies excluding NMSC MACE VTEs (deep venous thrombosis and pulmonary embolus) DILI Foetal malformation following exposure in utero Fractures </td> </tr> <tr> <td>Missing information</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Use in very elderly (≥ 75 years of age) Use in patients with evidence of untreated chronic infection with hepatitis B or hepatitis C Use in patients with moderate hepatic impairment Use in patients with severe renal impairment Long-term safety Long-term safety in adolescents with AD </td> </tr> </tbody> </table> <p>DILI: drug-induced liver injury; GI: gastrointestinal; MACE: major adverse cardiovascular events; NMSC: non-melanoma skin cancer</p> <p><i>EPAR Rinvoq - Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0027</i></p>	Remissione clinica % pz^o	50,7*	22,2	39,8*	14,0	35,5*	46,4*	14,4	risposta endoscopica^{oo} %pz	45,5*	13,1	3,5*	34,6	27,6*	40,1*	7,3	Summary of Safety Concerns		Important identified risks	<ul style="list-style-type: none"> Serious and opportunistic infections including TB Herpes zoster NMSC GI perforation 	Important potential risks	<ul style="list-style-type: none"> Malignancies excluding NMSC MACE VTEs (deep venous thrombosis and pulmonary embolus) DILI Foetal malformation following exposure in utero Fractures 	Missing information	<ul style="list-style-type: none"> Use in very elderly (≥ 75 years of age) Use in patients with evidence of untreated chronic infection with hepatitis B or hepatitis C Use in patients with moderate hepatic impairment Use in patients with severe renal impairment Long-term safety Long-term safety in adolescents with AD
Remissione clinica % pz^o	50,7*	22,2	39,8*	14,0	35,5*	46,4*	14,4																		
risposta endoscopica^{oo} %pz	45,5*	13,1	3,5*	34,6	27,6*	40,1*	7,3																		
Summary of Safety Concerns																									
Important identified risks	<ul style="list-style-type: none"> Serious and opportunistic infections including TB Herpes zoster NMSC GI perforation 																								
Important potential risks	<ul style="list-style-type: none"> Malignancies excluding NMSC MACE VTEs (deep venous thrombosis and pulmonary embolus) DILI Foetal malformation following exposure in utero Fractures 																								
Missing information	<ul style="list-style-type: none"> Use in very elderly (≥ 75 years of age) Use in patients with evidence of untreated chronic infection with hepatitis B or hepatitis C Use in patients with moderate hepatic impairment Use in patients with severe renal impairment Long-term safety Long-term safety in adolescents with AD 																								
Principali comparatori	Vedi Allegati 3																								
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	Vedi Allegato 3																								

Stima dei pazienti in Regione Veneto

Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.

Stima pazienti per il Veneto, sulla base dei dati di prescrizione in PSF.

Di seguito i pazienti avviati e trattati (=con prescrizione PSF) con farmaci indicati per malattia di Crohn moderata-severa che hanno fallito almeno un inibitore anti-TNFalfa (dato PSF, elaborazione giugno 2024).

Sono stati dettagliati anche i pazienti con i fattori di rischio monitorabili da Flussi amministrativi, ovvero:

- età 65+ anni;
- presenza codice esenzione per tumore 048;
- presenza di fattore di rischio cardiovascolare

Il fumo sarebbe un ulteriore fattore di rischio, ma non è monitorabile.

La presenza dei fattori di rischio è stata indagata linkando i pazienti individuati attraverso i dati di prescrizione PSF ai dati disponibili nei Flussi amministrativi correnti.

ATC	Pazienti avviati (naive) n (% sul Tot)		
	Totale	pz con almeno un fattore di rischio	pz senza fattori di rischio
Totale farmaci	199	64 (32%)	135 (68%)

ATC	Pazienti trattati (prevalenti) n (% sul Tot)		
	Tot	pz con almeno un fattore di rischio	pazienti privi di fattori di rischio
L04AC05. USTEKINUMAB	538	122 (23%)	416 (77%)
L04AA33. VEDOLIZUMAB	277	118 (43%)	159 (57%)
L04AC18. RISANKIZUMAB	5		5 (100%)
		231 (30%) di cui -36 pz hanno ricevuto sia ustekinumab che vedolizumab -5 pz hanno ricevuto tutti e 3 i biologici*	
Totale farmaci	775		544 (70%)

*Lo scarso utilizzo di rsankizumab deriva dal fatto che il farmaco è stato rimborsato a fine 2023.

Si stima che in ambito clinico:

- circa il 10% dei pazienti con almeno un fattore di rischio potrà ricevere upadacitinib dopo aver ricevuto tutte le opzioni, ovvero circa 23 pazienti;
- circa il 15% dei pazienti senza fattori di rischio riceverà upadacitinib (qualunque linea), ovvero circa 82 pazienti.

In totale, pertanto, i pazienti trattati (prevalenti) a regime con upadacitinib potrebbero essere circa **100/anno a regime**.

Dall'analisi dei dati sui farmaci già rimborsati, emerge che gli avviati a qualunque di questi farmaci rappresentano circa il 25% dei prevalenti, ovvero 199 su 775.

Stimando 100 pazienti trattati/anno con upadacitinib, **i pazienti avviati a tale farmaco saranno circa 25/anno**.

Stima Ditta:

80 pazienti trattati a regime

Tabella pazienti eleggibili al trattamento		N°	Fonte
Popolazione residente adulta (18-90 anni)		4.056.017	Istat Gennaio 2023
Pazienti prevalenti (N)		5.476	Report Egualia_IgIBD_Clicon 2021
Pazienti incidenti per anno (N)		365	Crocetti et al, Population-based incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in Milan (Northern Italy), and estimates for Italy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021
Pazienti eleggibili al trattamento con terapie avanzate		1.846	Degli Esposti et al. Estimation of patients affected by inflammatory bowel disease potentially eligible for biological treatment in a real-world setting Digestive and Liver Disease 2024 - Supplementary Table 1
Pazienti annui in trattamento con terapie biologiche/avanzate (TNF-i, IL-i e anti integrine)		1.375	IQVIA AIB Split Q4-23
Pazienti in trattamento con terapie non anti-tnfa		790	IQVIA AIB Split Q4-23

Stima pazienti, market share e spesa

	Scenario senza RINVOQ			Scenario con RINVOQ		
	1° anno	2° anno	3° anno	1° anno	2° anno	3° anno
Stima pazienti						
SKYRIZI	45	90	140	45	90	140
ENTYVIO	390	420	450	380	390	400
STELARA	460	480	500	440	455	470
RINVOQ	0	0	0	30	55	80
Totale	895	990	1090	895	990	1090
Market Share						
SKYRIZI	5%	9%	13%	5%	9%	13%
ENTYVIO	44%	42%	41%	42%	39%	37%
STELARA	51%	48%	46%	49%	46%	43%
RINVOQ	0%	0%	0%	3%	6%	7%
Totale	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Indicazioni della CTRF

In assenza di studi di confronto testa a testa con altri farmaci, non è possibile stabilire differenze di efficacia tra upadacitinib e le altre opzioni. L'utilizzo di upadacitinib deve essere subordinato alla valutazione della presenza dei fattori di rischio riconosciuti da EMA, come previsto da PT AIFA e come indicato in RCP.

Nei pazienti che presentano tali fattori di rischio, l'utilizzo del farmaco può essere preso in considerazione solo come ultima opzione, al fallimento di tutti i farmaci già rimborsati.

Nei pazienti privi dei fattori di rischio EMA, upadacitinib compete con gli altri farmaci già indicati per Crohn; pertanto, la Commissione evidenzia che nella scelta della terapia, a parità di indicazioni e in assenza di controindicazioni, dovrebbe essere privilegiando il farmaco a minor costo.

CRITERI DI RIMBORSABILITÀ SOLO BIOLOGICI (risankizumab, ustekinumab, vedolizumab)
C TERAPIA PRECEDENTE CON FARMACI BIOLOGICI TNFi (almeno 1 fra i seguenti criteri)

Risposta inadeguata (*primary failure*) o perdita di risposta (*secondary failure*) ai TNFi

Specificare il/i farmaco/i _____

Intolleranza/controindicazione ai TNFi

Specificare il/i farmaco/i _____

CRITERI DI RIMBORSABILITÀ SOLO JAKi (upadacitinib)
D TERAPIA PRECEDENTE IN BASE ALLA PRESENZA DEI FATTORI DI RISCHIO INDICATI DA EMA
 In aggiunta ai criteri di rimborsabilità relativi alla severità della malattia (punto A) e alla terapia steroidea (punto B), upadacitinib può essere rimborsato nelle seguenti condizioni (compilare la tabella sottostante):

- **se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA** (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari come infarto del miocardio o ictus, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): al fallimento* della terapia con uno o più farmaci biologici TNFi;
- **se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA**: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l'indicazione (terapia convenzionale, farmaci biologici TNFi, anti-interleuchine, anti-integrine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.

PAZIENTI SENZA I FATTORI DI RISCHIO INDICATI DA EMA	PAZIENTI CON I FATTORI DI RISCHIO INDICATI DA EMA
<i>Il/la Paziente soddisfa tutte le condizioni sottostanti:</i>	<i>Il/la Paziente soddisfa tutte le condizioni sottostanti:</i>
<input type="checkbox"/> ha fallito* il trattamento precedente con ≥ 1 farmaci biologici TNFi. _____ Specificare il/i farmaco/i _____ *il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.	<input type="checkbox"/> ha fallito* il trattamento con i farmaci appartenenti alle seguenti classi: <input type="checkbox"/> TNFi <input type="checkbox"/> anti-integrine, <input type="checkbox"/> anti-IL-12/23 <input type="checkbox"/> anti-IL-23

N.B Nel caso di terapia con JAKi si raccomanda di informare il paziente dei possibili rischi associati al trattamento con questi medicinali, come indicato anche nella nota informativa importante sulla sicurezza dei JAKi del 16 marzo 2023. Per la posologia e le avvertenze e precauzioni d'uso da adottare è necessario fare riferimento anche agli RCP dei singoli farmaci (sezioni 4.2 e 4.4). In generale si raccomanda l'utilizzo del dosaggio efficace più basso. In particolare, nei pazienti con i fattori di rischio indicati da EMA è necessario utilizzare il dosaggio più basso disponibile in base a quanto raccomandato nella sezione 4.2 del RCP.

Prescrizione

Farmaco prescritto	dose (mg)	frequenza (settimane)	Prima prescrizione	Prosecuzione della cura
risankizumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
upadacitinib			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ustekinumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vedolizumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La prescrizione del farmaco deve essere effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Data di scadenza: _____

La validità della scheda di prescrizione è al massimo di 12 mesi.

Data _____

Timbro e firma del medico

Allegato 2. Centri farmaci biologici (e non) per area gastroenterologica, dermatologica e reumatologica (DDR 140/2023)



**ELENCO DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PER IL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO
 AREA REUMATOLOGICA, DERMATOLOGICA E GASTROENTEROLOGICA ***

TABELLA 1.0

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA REUMATOLOGICA: artrite reumatoide, artrite associata ad adesite, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, artrite psoriasica

Principi attivi: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Apremilast, Baricitinib, Certolizumab Pegol, Etanercept, Filgotinib, Golimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Rituximab, Sarilumab, Secukinumab, Tocilizumab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	USD Reumatologia	O. Belluno
	UOC Medicina Generale (ambulatorio di Reumatologia)	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	O. Vittorio Veneto
	UOS Reumatologia	O. Montebelluna
	UOC Medicina Generale I	O. Treviso
	Poliambulatorio Specialistico di Reumatologia	Distretto di Treviso Sud
	Ambulatorio di Reumatologia	Distretto 3 Pieve di Soligo c/o Pieve di Soligo e Conegliano
3 Serenissima	USD Reumatologia	O. Venezia
	US Reumatologia ¹ Medicina Generale	O. Dolo
	Medicina Generale (ambulatorio di Reumatologia)	O. CL. Villa Salus,
4 Veneto Orientale	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	O. S. Donà di Piave
	UOS Specialistica (specialisti in Reumatologia)	O. Rovigo
5 Polesana	UO Chirurgia, Servizio di Medicina e Terapia del Dolore (Specialisti in Reumatologia)	Casa di Cura Santa Maria Maddalena
6 Euganea	Ambulatorio di Reumatologia	Distretto Padova Bacchiglione
7 Pedemontana	UOSD Reumatologia	O. Bassano del Grappa
8 Berica	UOS Reumatologia e Gestione della Terapia con Farmaci Biologici	O. Vicenza
	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	O. San Bonifacio
9 Scaligera	UOC Medicina Generale - Ambulatorio reumatologico	O. Legnago
	Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	IRCSS O.CL. Sacro Cuore - Don Calabria (Negrar)
	Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	C.C. Pederzoli (Peschiera del Garda)
AOU Padova	UOC Reumatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	AOUI Verona
	UOC Reumatologia	AOUI Verona

TABELLA 1.1

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI – AREA REUMATOLOGICA: artrite idiopatica giovanile sistemica, malattia di Still

Principi attivi: Canakinumab, Anakinra.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
AOU Padova	USD Reumatologia Pediatrica	AOU Padova
	UOC Reumatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Pediatria	AOUI Verona
	USD Reumatologia	AOUI Verona
	UOC Medicina Generale B	AOUI Verona

TABELLA 1.2

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI- AREA REUMATOLOGICA: *Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS), Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD), Febbre mediterranea familiare (FMF)*

Principi attivi: Canakinumab, Anakinra

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
2 Marca Trevigiana	UOC Medicina Generale I	O. Treviso
AOU Padova	USD Reumatologia Pediatrica	AOU Padova
	UOC Reumatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Pediatria	AOUI Verona
	UOC Medicina Generale ad indirizzo immunoematologico ed emocoagulativo	AOUI Verona

TABELLA 1.3

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO - AREA REUMATOLOGICA (*artrite idiopatica giovanile, artrite associata ad entesite, artrite psoriasica*)

Principi attivi: Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Secukinumab, Tocilizumab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
2 Marca Trevigiana	UOC Pediatria	O. Treviso
8 Berica	UOC Pediatria	O. Vicenza
AOU Padova	USD Reumatologia Pediatrica	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Pediatria	AOUI Verona
	UOC Reumatologia	AOUI Verona

TABELLA 2.0

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO - AREA DERMATOLOGICA (*psoriasi a placche, artrite psoriasica, idrosadenite suppurativa, dermatite atopica, alopecia areata*)

Principi attivi: Abrocitinib, Adalimumab, Apremilast, Baricitinib, Bimekizumab, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Dupilumab, Etanercept, Golimumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tralokinumab, Tildrakizumab, Upadacitinib, Ustekinumab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	USD Dermatologia	O. Belluno
	UOS Attività Specialistiche - Poliambulatorio di Dermatologia	O. Belluno
	UOS Attività Specialistiche - Poliambulatorio di Dermatologia	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Dermatologia	O. Treviso
3 Serenissima	UOC Dermatologia	O. Venezia
5 Polesana	UOSD Dermatologia	O. Rovigo
8 Berica	UOC Dermatologia	O. Vicenza
AOU Padova	UOC Dermatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Dermatologia	AOUI Verona

TABELLA 2.1

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO - AREA DERMATOLOGICA (*psoriasi a placche e artrite psoriasica*)

Principi attivi: Adalimumab, Secukinumab, Etanercept, Ustekinumab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
AOU Padova	Dermatologia Pediatrica affidente a UOC Dermatologia	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Dermatologia	AOUI Verona

TABELLA 2.2

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO – AREA DERMATOLOGICA
(Dermatite atopica)

Principi attivi: Dupilumab

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	USD Dermatologia	O. Belluno
2 Marca Trevigiana	UOC Dermatologia	O. Treviso
2 Marca Trevigiana	UOC Pediatria	O. Treviso
3 Serenissima	UOC Dermatologia	O. Venezia
3 Serenissima	UOC Pediatria	O. Mestre
5 Polesana	UOSD Dermatologia	O. Rovigo
8 Berica	UOC Dermatologia	O. Vicenza
8 Berica	UOC Pediatria	O. Vicenza
AOU Padova	UOC Dermatologia	AOU Padova
AOU Padova	UOSD Pneumologia e Allergologia Pediatrica	AOU Padova
AOU Padova	UOSD Allergie Alimentari	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Dermatologia	AOUI Verona
AOUI Verona	UOC Pediatria	AOUI Verona

TABELLA 3.0

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA GASTROENTEROLOGICA
(malattie infiammatorie croniche intestinali)

Principi attivi: Adalimumab, Figotinib, Golimumab, Infliximab, Risankizumab, Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	UOC Gastroenterologia	O. Belluno
	UOC Gastroenterologia	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Gastroenterologia	O. Conegliano
	UOC Gastroenterologia	O. Treviso
3 Serenissima	UOC Gastroenterologia	O. Mestre
	USD Gastroenterologia	O. Dolo
4 Veneto Orientale	USD Gastroenterologia	O. San Donà di Piave
5 Polesana	UOC Gastroenterologia	O. Rovigo
6 Euganea	UOC Gastroenterologia	O. Camposampiero
	US Gastroenterologia	O. Schiavonia
7 Pedemontana	UOC Gastroenterologia	O. Bassano del Grappa
	UOSD Endoscopia digestiva	O. Santorso
8 Berica	USD Gastroenterologia	O. Arzignano-Montecchio
	UOC Gastroenterologia	O. Vicenza
9 Scaligera	UOC Gastroenterologia	O. San Bonifacio
	UOC Gastroenterologia	O. Legnago
	USD Gastroenterologia	O. Villafranca
	Gastroenterologia	C.C. Pederzoli (Peschiera del Garda)
	Gastroenterologia	IRCSS O.C.L. Sacro Cuore - Don Calabria (Negrar)
AOU Padova	UOC Gastroenterologia	AOU Padova
AOU Padova	UOC Gastroenterologia OSA	O. Sant'Antonio
AOUI Verona	UOC Gastroenterologia	AOUI Verona

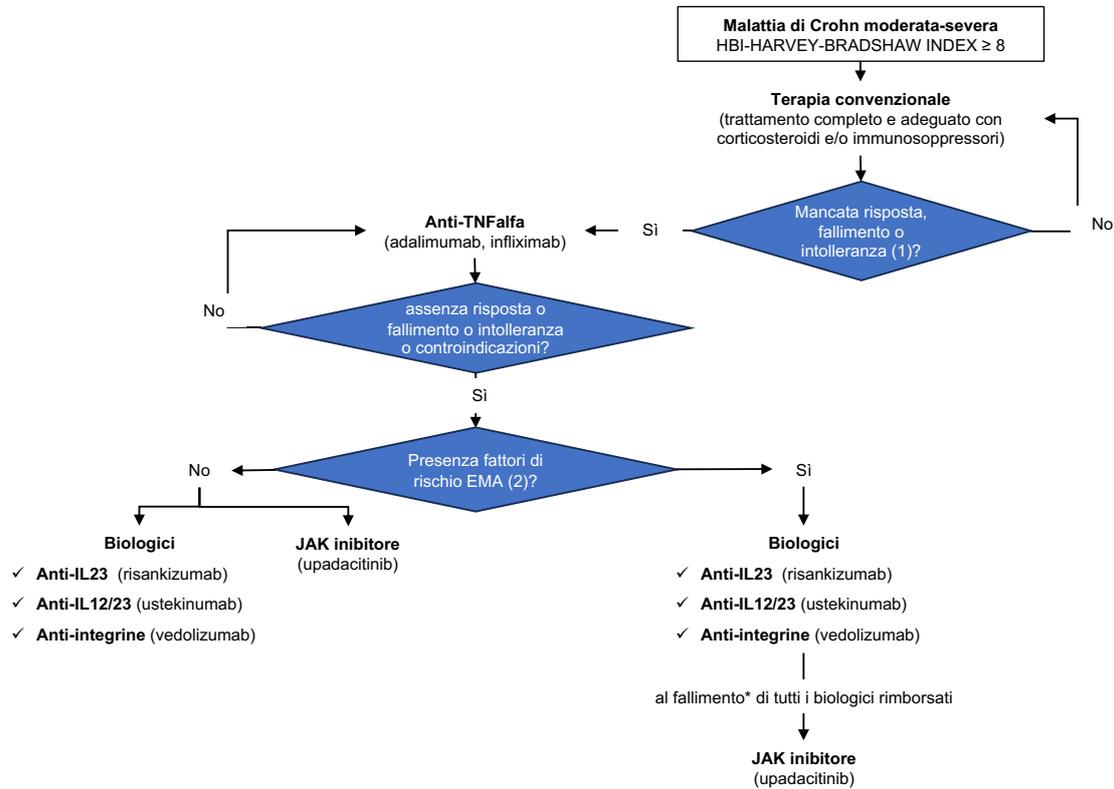
TABELLA 3.1

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO – AREA GASTROENTEROLOGICA
(malattie infiammatorie croniche intestinali)

Principi attivi: Adalimumab, Infliximab.

AULSS/AO/IRCCS	Unità operativa autorizzata	Sede ospedale
1 Dolomiti	UOC Pediatria	O. Belluno
	UOC Gastroenterologia	O. Belluno
	UOC Pediatria	O. Feltre
	UOC Gastroenterologia	O. Feltre
2 Marca Trevigiana	UOC Pediatria	O. Treviso
6 Euganea	US Gastroenterologia	O. Schiavonia
8 Berica	UOC Pediatria	O. Vicenza
9 Scaligera	UOC Pediatria	O. San Bonifacio
	USD Gastroenterologia	O. Villafranca
	Pediatria e Gastroenterologia	IRCSS O.C.L. Sacro Cuore - Don Calabria (Negrar)
AOU Padova	UOC Pediatria	AOU Padova
AOUI Verona	UOC Pediatria	AOUI Verona

Allegato 3. Place in therapy



(1) Deve essere presente dipendenza da un trattamento con steroidi per via sistemica + resistenza o intolleranza o bilancio beneficio/rischio negativo per immunosoppressori (ad esempio azatioprina).

(2) Fattori di rischio individuati da EMA: età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari come infarto del miocardio o ictus, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro

*Fallimento: inefficacia/perdita di efficacia, comparsa di eventi avversi o presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Il setting in indicazione è rappresentato da pazienti con malattia di Crohn moderata-severa che hanno fallito almeno un anti-TNFalfa.

Tutti i farmaci ad oggi già rimborsati in tale contesto (risankizumab, ustekinumab, vedolizumab) per il Crohn in pazienti che hanno fallito anti-TNFalfa hanno dimostrato efficacia vs placebo. L'unico studio di confronto testa a testa tra farmaci ha confrontato risankizumab vs ustekinumab in pazienti che hanno fallito (risposta inadeguata o intolleranza) anti-TNFalfa. Per tale studio, non sono ancora disponibili risultati pubblicati. Ustekinumab è il primo farmaco con brevetto in scadenza (non sono ancora presenti biosimilari in commercio).

I pazienti refrattari a tutto sono indirizzati alla chirurgia o alla terapia cortisonica in attesa che sia resa disponibile qualche terapia più efficace

Ad oggi non sono presenti linee guida che indichino una priorità tra una opzione verso l'altra.

Upadacitinib è un JAK-inibitore e come tale presenta alcuni fattori di rischio evidenziati anche in RCP (età 65+ anni, fumo, rischio cardiovascolare, maggior rischio di cancro) e il place in therapy è così definito:

- ✓ in assenza di fattori di rischio, upadacitinib compete di fatto con i biologici già autorizzati per il Crohn.
- ✓ in presenza di fattori di rischio, upadacitinib deve essere considerato come opzione di ultima linea, quindi solo dopo fallimento (risposta inadeguata o intolleranza) di tutte le terapie già rimborsate (risankizumab, ustekinumab e vedolizumab).