SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produženim oslobađanjem
RINVOQ 30 mg tablete s produženim oslobađanjem
RINVOQ 45 mg tablete s produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RINVOQ 15 mg tablete s produženim oslobađanjem

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

RINVOQ 30 mg tablete s produženim oslobađanjem

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

RINVOQ 45 mg tablete s produženim oslobađanjem

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 45 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

Za cijeli popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem.

RINVOQ 15 mg tablete s produženim oslobađanjem

Ljubičaste, ovalne, bikonveksne tablete s produženim oslobađanjem dimenzija 14 x 8 mm, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku ‘a15’.

RINVOQ 30 mg tablete s produženim oslobađanjem

Crvene, ovalne, bikonveksne tablete s produženim oslobađanjem dimenzija 14 x 8 mm, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a30”.

RINVOQ 45 mg tablete s produženim oslobađanjem

Žute do prošarano žute, ovalne, bikonveksne tablete s produženim oslobađanjem dimenzija 14 x 8mm, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a45“.

APPROVED: 28.12.2023.
Odobreno
ALMBiH
18.3.2024.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lijek RINVOQ je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) ili koji ne podnose takve lijekove. Lijek RINVOQ se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

Psorijatični artritis

Rinvoq je indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više DMARD-ova ili koji ne podnose takve lijekove. Lijek Rinvoq se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

Aksijalni spondiloartritis

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

RINVOQ je indiciran za liječenje aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa kod odraslih bolesnika s objektivnim znakovima upale koji se manifestuju povišenom vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili su potvrđeni snimkom magnetne rezonance (MR), koji nisu dovoljno dobro odgovorili na nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL).

Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Lijek RINVOQ je indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa kod odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Atopijski dermatitis

Lijek RINVOQ je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa kod odraslih i adolescenata starosti od 12 i više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Ulcerozni kolitis

RINVOQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka.

Crohnova bolest

RINVOQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnom Crohnovom bolešću koji su imali neadekvatan odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje sa lijekom upadacitinib moraju započeti i nadgledati ljekari s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je indiciran upadacitinib.

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis
Preporučena doza lijeka upadacitinib je 15 mg jedanput na dan.

Kod bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom koji ne ostvare nikakav klinički odgovor nakon 16 sedmica liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima sa incijalnim parcijalnim odgovorom se stanje naknadno može poboljšati s nastavkom liječenja nakon 16 sedmica.

Atopijski dermatitis

Odrasli
Preporučena doza lijeka upadacitinib je 15 mg ili 30 mg, jedanput na dan, na osnovu kliničke slike pojedinog bolesnika.

- Doza od 15 mg preporučena je za bolesnike s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) i maligne bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s visokim opterećenjem bolesti (engl. *disease burden*) koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i maligne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili
- za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na liječenje dozom od 15 mg jedanput na dan.
- Treba primjeniti najnižu efikasnu dozu za održavanje odgovora.

Za bolesnike starosti od65 i više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Adolescenti (starosti od 12 do 17 godina)
Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jedanput na dan za adolescente tjelesne težine od najmanje 30 kg.

Istovremene topikalne terapije
Lijek upadacitinib se može uzimati s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Topikalni inhibitori kalcineurina mogu se koristiti za osjetljiva područja kao što su lice, vrat te intertriginozno i genitalno područje.

U bolesnika kod kojih se ne utvrdi korist terapije nakon 12 sedmica liječenja, potrebno je razmotriti prekid liječenja sa lijekom upadacitinib.

Ulcerozni kolitis

Indukcija
Preporučena indukcijska doza upadacitiniba je 45 mg jedanput na dan tokom 8 sedmica. Za bolesnike koji ne postignu odgovarajuću terapijsku korist do 8. sedmice, upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan može se nastaviti primjenjivati dodatnih 8 sedmica (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Kod bilo kojeg bolesnika kod kojeg se ne utvrdi terapijska korist do 16. sedmice liječenja, treba prekinuti liječenje upadacitinibom.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Održavanje
Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na osnovu individualnog prikaza bolesnika:

- Doza od 15 mg preporučena je za bolesnike s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), MACE) i maligne bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s visokim opterećenjem bolesti (engl. *disease burden*) koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i maligne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili
- za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na liječenje dozom od 15 mg jedanput na dan.
- Treba primjeniti najnižu efikasnu dozu za održavanje odgovora.

Za bolesnike starosti od65 i starije, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje sa lijekom upadacitinib, primjena kortikosteroida može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardnim liječenjem.

<u>*Crohnova bolest*</u>

Indukcija
Preporučena indukcijska doza upadacitiniba je 45 mg jedanput na dan tokom 12 sedmica. Za bolesnike koji nakon početne 12-sedmične indukcije ne postignu odgovarajuću terapijsku korist, može se razmotriti produženo indukcijsko liječenje tokom dodatnih 12 sedmica, uz primjenu doze od 30 mg jedanput na dan. Ako kod tih bolesnika nema dokaza terapijske koristi ni nakon 24 sedmice liječenja, primjenu upadacitiniba treba prekinuti.

Održavanje
Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na osnovu individualnog prikaza bolesnika:

- Doza od 15 mg preporučena je kod bolesnika s povećanim rizikom od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s velikim opterećenjem bolesti kod kojih nije povećan rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili za bolesnike u kojih se uz primjenu doze od 15 mg jedanput na dan ne pokaže odgovarajuća terapijska korist.
- Treba primijeniti najnižu efikasnu dozu za održavanje odgovora.

Za bolesnike starosti od 65 godina i starije, preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje upadacitinibom, primjena kortikosteroida može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardnim liječenjem.

<u>Interakcije</u>

Za bolesnike s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću koji primaju jake inhibitore citohroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin), preporučena indukcijska doza je 30 mg jedanput na dan, a preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

<u>Početak primjene</u>

Liječenje se ne smije započeti kod bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL) < 0,5 x 10^9 ćelija/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) < 1 x 10^9 ćelija/l ili vrijednosti hemoglobina (Hb) < 8 g/dl (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Privremeni prekid liječenja

Ako se kod bolesnika razvije ozbiljna infekcija, liječenje treba privremeno prekinuti dok se ona ne stavi pod kontrolu.

Možda će biti potreban privremeni prekid primjene lijeka radi zbrinjavanja odstupanja laboratorijskih parametara, kako je opisano u Tabeli 1.

Tabela 1 Laboratorijski parametri i smjernice za praćenje

Laboratorijski parametar	Mjera koju treba preduzeti	Smjernice za praćenje
Apsolutni broj neutrofila (ABN)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABN < 1 x 10^9 ćelija/l, a može se ponovo započeti kad se ABN vrati iznad te vrijednosti	Ocijeniti na početku liječenja, a zatim ne kasnije od 12 sedmica nakon početka liječenja. Nakon toga ocijeniti u skladu sa zahtjevima liječenja za svakog bolesnika.
Apsolutni broj limfocita (ABL)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABL < 0,5 x 10^9 ćelija/l, a može se ponovo započeti kad se ABL vrati iznad te vrijednosti	
Hemoglobin (Hb)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je Hb < 8 g/dl, a može se ponovo započeti kad se Hb vrati iznad te vrijednosti	
Transaminaze jetre	Liječenje treba privremeno prekinuti ako se sumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom	Ocijeniti na početku liječenja, a zatim u skladu s rutinskim zahtjevima liječenja bolesnika.
Lipidi	Bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju	Ocijeniti 12 sedmica nakon početka liječenja i nakon toga u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju

<u>Posebne populacije</u>

Starije osobe

Reumatodni artritis, psorijatični artritis, ankilozni spondilitis
Podaci o primjeni kod bolesnika starosti od 75 i više godina su ograničeni.

Atopijski dermatitis
Za atopijski dermatitis ne preporučuju se doze veće od 15 mg jedanput na dan kod bolesnika starosti od 65 godina i više (vidjeti dio 4.8).

Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest
Za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, doze veće od 15 mg jedanput na dan za terapiju održavanja ne preporučuju se kod bolesnika starosti od 65 godina i više (vidjeti dio 4.8). Sigurnost i efikasnost lijeka upadacitinib kod bolesnika starosti od 75 godina i više nisu još ustanovljene.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci o primjeni lijeka upadacitiniba kod osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Lijek upadacitinib se treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kao što je opisano u tabeli 2. Primjena lijeka upadacitinib se nije ispitivala kod osoba u zadnjem stadiju bubrežne bolesti zbog čega se ne preporučuje za primjenu kod tih bolesnika.

Tabela 2 Preporučena doza kod teškog oštećenja funkcije bubrega[a]

Terapijska indikacija	**Preporučena doza jedanput na dan**
Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, atopijski dermatitis	15 mg
Ulcerozni kolitis, Crohnova bolest	Indukcija: 30 mg
	Održavanje: 15 mg
[a]procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 15 do < 30 ml/min/1,73 m^2	

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim (Child Pugh stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Lijek upadacitinib se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost lijeka RINVOQ nije ustanovljen kod djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 12 godina.Nema dostupnih podataka. Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod adolescenata tjelesne težine < 40 kg (vidjeti dio 5.2).

Sigurnost i efikasnost lijeka RINVOQ kod djece i adolescenata s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću starosti od 0 do manje od 18 godina još uvijek nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek RINVOQ se uzima peroralno jedanput na dan, sa hranom ili bez nje, a može se uzeti u bilo koje doba dana. Tablete treba progutati cijele i ne smiju se lomiti, drobiti ili žvakati kako bi se osiguralo da je cijela doza pravilno primjenjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivna tuberkuloza (TBC) ili aktivne ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Lijek upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika:
- starosti od 65 godina i više;
- bolesnici s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili s drugim kardiovaskularnim faktorima rizika (kao što su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači);
- bolesnici s faktorima rizika od maligne bolesti (npr. sadašnja maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi)

Primjena kod bolesnika starosti od 65 godina i više

Uzimajući u obzir povećan rizik od MACE-a, maligne bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti od svih uzroka kod bolesnika starosti od 65 i više godina, kao što je uočeno u velikom randomiziranom ispitivanju tofacitiniba (drugog inhibitora Janus kinaze (JAK)), upadacitinib se smije koristiti kod tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Kod bolesnika starosti od 65 godina i više postoji povećan rizik od nuspojava primjenom lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput na dan. Posljedično, preporučena doza za dugotrajnu primjenu u toj populaciji bolesnika je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Imunosupresivni lijekovi

Primjena u kombinaciji s drugim snažnim imunosupresivima, kao što su azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin, takrolimus i biološki DMARD-ovi ili drugi inhibitori Janus kinaze (JAK), nije se ocjenjivala u kliničkim ispitivanjima i ne preporučuje se jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Ozbiljne infekcije

Kod bolesnika koji su primali lijek upadacitinib prijavljene su ozbiljne infekcije koje su ponekad imale smrtni ishod. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene kod primjene lijeka upadacitinib su uključivale pneumoniju i celulitis (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika koji su primali lijek upadacitinib prijavljeni su slučajevi bakterijskog meningitisa i sepse. Od oportunističkih infekcija kod primjene lijeka upadacitinib, prijavljene su: tuberkuloza, herpes zoster koji zahvata više dermatoma, kandidijaza usne šupljine/jednjaka i kriptokokoza.

Liječenje sa lijekom upadacitinib se ne smije započeti kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom infekcijom, uključujući lokalizirane infekcije.

Prije početka liječenja sa lijekom upadacitinib potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja kod bolesnika:

- koji imaju hroničnu ili rekurentnu infekciju
- koji su bili izloženi tuberkulozi
- koji imaju ozbiljnu ili oportunističku infekciju u anamnezi
- koji su živjeli ili putovali u područjima gdje su tuberkuloza ili mikoza endemske bolesti ili
- koji imaju prateća stanja koja ih mogu učiniti podložnijim za razvoj infekcije

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma infekcije za vrijeme i nakon liječenja sa lijekom upadacitinib. Ako se kod bolesnika razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija, liječenje sa lijekom upadacitinib treba privremeno prekinuti. Bolesnika kod kojeg se tokom liječenja sa lijekom upadacitinib razvije nova infekcija treba odmah podvrgnuti kompletnim dijagnostičkim pretragama koje su odgovarajuće za imunokompromitovanog bolesnika; treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu terapiju i pažljivo pratiti bolesnika, a ako ne odgovori na antimikrobnu terapiju, liječenje sa lijekom upadacitinib treba privremeno prekinuti. Liječenje sa lijekom upadacitinib se može nastaviti nakon što se infekcija stavi pod kontrolu.

Veća stopa ozbiljnih infekcija primijećena je prilikom primjene lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg u poređenju s primjenom lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg.

Kako je veća učestalost infekcija kod starijih osoba i generalno u populaciji dijabetičara, pri liječenju starijih osoba i bolesnika s dijabetesom potreban je oprez. Kod bolesnika starosti od 65 godina i više, lijek upadacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Tuberkuloza

Prije početka liječenja sa lijekom upadacitinib kod bolesnika treba uraditi test na tuberkulozu (TBC). Lijek upadacitinib se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s prethodno neliječenom latentnom tuberkulozom ili faktorima rizika za infekciju sa TBC-om, treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja sa lijekom upadacitinib.

Za pomoć pri donošenju odluke da li je antituberkulozna terapija odgovarajuća za određenog bolesnika, preporučuje se konsultovati ljekara koji je stručnjak za liječenje TBC-a.

Bolesnike treba pratiti zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma TBC-a, uključujući i bolesnike koji su prije početka liječenja imali negativan nalaz testa na latentni TBC.

Reaktivacija virusa

U kliničkim ispitivanjima je prijavljena reaktivacija virusa, uključujući slučajeve reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster) (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik od pojave herpes zoster virusa veći kod pacijenata japanskog porijekla koji su liječeni sa upadacitinibom. Ako se kod bolesnika razvije herpes zoster, treba razmotriti privremeni prekid liječenja sa lijekom upadacitinib dok se epizoda ne povuče.

Prije i za vrijeme liječenja sa lijekom upadacitinib treba provesti skrining na virusni hepatitis i pratiti bolesnike zbog moguće reaktivacije virusa. Bolesnici koji su bili pozitivni na antitijela na virus hepatitisa C i na RNK virusa hepatitisa C nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Bolesnici koji su bili pozitivni na površinski antigen virusa hepatitisa B ili na DNK virusa hepatitisa B, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Ako se za vrijeme liječenja sa lijekom upadacitinib utvrdi prisustvo DNK virusa hepatitisa B, treba se posavjetovati sa specijalistom za bolesti jetre.

Vakcinacija

Nema dostupnih podataka o odgovoru na vakcinaciju živim vakcinama kod bolesnika koji uzimaju lijek upadacitinib. Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih vakcina za vrijeme ili neposredno prije liječenja sa lijekom upadacitinib. Preporučuje se da bolesnici prije početka ili tokom liječenja sa lijekom upadacitinib, prime sve potrebne vakcine u skladu s važećim smjernicama za vakcinaciju, uključujući profilaktičku vakcinaciju protiv herpes zostera (vidjeti dio 5.1).

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Maligne bolesti

Kod bolesnika koji su primali JAK inhibitore, uključujući lijek upadacitinib, prijavljeni su limfom i druge maligne bolesti.

U velikom randomiziranom, aktivno kontrolisanom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) kod bolesnika s reumatoidnim artritisom starosti od 50 godina i više s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, veća stopa malignih bolesti, naročito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećena je s tofacitinibom u poređenju s inhibitorima faktora nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

Veća stopa malignih bolesti primijećena je prilikom primjene lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg u poređenju sa primjenom lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg.

Kod bolesnika starosti od 65 godina i više, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači ili s drugim faktorima rizika od maligne bolesti (npr. sadašnja maligne bolest ili maligna bolest u anamnezi), upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Nemelanomski rak kože

Kod bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib prijavljen je NMCS (vidjeti dio 4.8). Veća stopa NMSC-a primijećena je prilikom primjene lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg u poređenju sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg. Preporučuje se povremeno uraditi pregled kože kod svih bolesnika, a naročito kod onih s faktorima rizika od raka kože.

Odstupanja vrijednosti hematoloških parametara

Apsolutni broj neutrofila (ABN) < 1 x 10^9 ćelija/l, apsolutni broj limfocita (ABL) < 0,5 x 10^9 ćelija/l i vrijednosti hemoglobina < 8 g/dl su prijavljeni kod ≤ 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Liječenje se ne smije započeti ili se mora privremeno prekinuti kod bolesnika kod kojih se za vrijeme rutinskih postupaka u sklopu liječenja utvrdi ABN < 1 x 10^9 ćelija/l, ABL < 0,5 x 10^9 ćelija/l ili vrijednosti hemoglobina < 8 g/dl (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalne perforacije
Zabilježeni su slučajevi divertikulitisa i gastrointestinalnih perforacija u kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Upadacitinib treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s mogućim rizikom od gastrointestinalne perforacije (npr. bolesnici s divertikularnom bolesti, divertikulitisom u anamnezi ili bolesnici koji uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), kortikosteroide ili opioide). Kod bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti povećan je rizik od nastanka perforacije crijeva. Bolesnike kod kojih se pojave novi abdominalni znakovi i simptomi potrebno je hitno pregledati radi rane identifikacije divertikulitisa ili gastrointestinalne perforacije.

Kardiovaskularni rizik

U kliničkim ispitivanjima upadacitiniba primijećeni su slučajevi MACE-a.

U velikom randomiziranom, aktivno kontrolisanom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) kod bolesnika s reumatoidnim artritisom starosti od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, veća stopa MACE-a definisanog kao kardiovaskularna smrt,

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda, primijećena je s tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorima.

Stoga, kod bolesnika starosti od 65 i više godina, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači te bolesnika s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika, lijek upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Lipidi

Liječenje sa lijekom upadacitinib bilo je povezano s povišenim vrijednostima lipidnih parametara, ovisnim o dozi, uključujući ukupni holesterol, holesterol lipoproteina male gustoće (LDL) i holesterol lipoproteina velike gustoće (HDL) (vidjeti dio 4.8). Iako su dokazi ograničeni, terapija statinima snizila je povišene vrijednosti LDL-holesterola na vrijednosti zabilježene prije početka liječenja. Učinak ovog povišenja vrijednosti lipidnih parametara na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet još nije utvrđen (vidjeti dio 4.2 smjernice za praćenje).

Povišene vrijednosti jeternih transaminaza

Liječenje sa lijekom upadacitinib je bilo povezano s povećanom učestalošću porasta vrijednosti enzima jetre u poređenju sa placebom.

Vrijednosti enzima jetre treba utvrditi na početku liječenja, a zatim u skladu s rutinskim postupcima u toku liječenja bolesnika. Preporučuje se odmah istražiti uzrok povišenih vrijednosti enzima jetre kako bi se utvrdili potencijalni slučajevi oštećenja jetre uzrokovani lijekom.

Ako se za vrijeme rutinskih pretraga u toku liječenja kod bolesnika primjeti porast vrijednosti ALT-a ili AST-a i posumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom, liječenje sa lijekom upadacitinib treba privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi.

Venska tromboembolija

U kliničkim ispitivanjima lijeka upadacitinib, prijavljeni su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE).

U velikom randomiziranom, aktivno kontrolisanom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) kod bolesnika s reumatoidnim artritisom starosti od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, veća stopa VTE-a zavisna o dozi, uključujući DVT i PE, uočena je s tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorima.

Kod bolesnika s faktorima rizika od kardiovaskularnih ili malignih bolesti (vidjeti takođe dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji" i „Maligne bolesti") lijek upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Lijek upadacitinib treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne ili maligne bolesti. Faktori rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne ili maligne bolesti, uključuju prethodne VTE događaje, bolesnike koji su podvrgnuti većem hirurškom zahvatu, imobilizaciju, korištenje kombinovanih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i nasljedni poremećaj koagulacije. Tokom liječenja lijekom upadacitinib, bolesnike je potrebno povremeno ponovo procijeniti radi procjene promjena u riziku od VTE-a. Potrebno je odmah procijeniti bolesnike sa znakovima i simptomima VTE-a te prekinuti primjenu lijeka upadacitinib kod bolesnika sa sumnjom na VTE, bez obzira na dozu.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Reakcije preosjetljivosti
Kod bolesnika koji su primali lijek upadacitinib prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti poput anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi klinički značajna reakcija preosjetljivosti, prekinite liječenje sa lijekom upadacitinib i uvedite odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utiču na farmakokinetiku lijeka upadacitinib

Lijek upadacitinib se prvenstveno metabolizira putem enzima CYP3A4. Zbog toga lijekovi koji snažno inhibiraju ili induciraju CYP3A4 mogu uticati na plazmatsku izloženost upadacitinibu.

Istovremena primjena s inhibitorima CYP3A4
Izloženost lijeku upadacitinib se povećava kod istovremene primjene snažnih inhibitora CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin i grejpfrut). U kliničkom ispitivanju je istovremena primjena lijeka upadacitinib i ketokonazola povećala C_{max} lijeka upadacitinib za 70%, a njegov AUC za 75%. Lijek upadacitinib 15 mg treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika koji primaju hroničnu terapiju sa snažnim inhibitorima CYP3A4. Lijek upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput na dan ne preporučuje se bolesnicima s atopijskim dermatitisom koji primaju hronično liječenje jakim inhibitorima CYP3A4. Za bolesnike s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolesti koji primaju jake inhibitore CYP3A4, preporučena indukcijska doza je 30 mg jedanput na dana, a preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Kod dugoročne primjene je potrebno razmotriti zamjenu snažnih inhibitora CYP3A4 sa drugim lijekovima.
Tokom liječenja upadacitinibom potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut.

Istovremena primjena s induktorima CYP3A4
Izloženost lijeku upadacitinib se smanjuje kod istovremene primjene snažnih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin i fenitoin), što može dovesti do smanjenog terapijskog efekta lijeka upadacitinib. U kliničkom ispitivanju je istovremena primjena lijeka upadacitinib, nakon višestrukih doza rifampicina (snažnog induktora CYP3A), smanjila C_{max} lijeka upadacitiniba za približno 50%, a njegov AUC za približno 60%. Ako se lijek upadacitinib primjenjuje istovremeno sa snažnim induktorima CYP3A4, bolesnike treba pratiti zbog mogućih promjena u aktivnosti bolesti.

Metotreksat i lijekovi koji mijenjaju pH (npr. antacidi ili inhibitori protonske pumpe) ne utiču na plazmatsku izloženost lijeka upadacitinib.

Potencijal lijeka upadacitinib da utiče na farmakokinetiku drugih lijekova

Primjena višestrukih doza lijeka upadacitinib od 30 mg ili 45 mg jedanput na dan kod zdravih ispitanika je imala ograničen uticaj na plazmatsku izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu za CYP3A (smanjenje AUC-a i C_{max} midazolama za 24 - 26%), što pokazuje da lijek upadacitinib u dozi od 30 mg ili 45 mg jedanput na dan može imati slab indukcijski efekat na CYP3A. U kliničkom ispitivanju su se nakon primjene višestrukih doza lijeka upadacitinib od 30 mg ili 45 mg jedanput na dan kod zdravih ispitanika vrijednosti AUC-a lijekova rosuvastatina i atorvastatina smanjile za 33% odnosno 23%, dok se C_{max} lijeka rosuvastatin smanjio za 23%. Lijek upadacitinib nije značajno uticao na C_{max} lijeka atorvastatin kao ni na plazmatsku izloženost orto-hidroksiatorvastatinu (glavnom aktivnom metabolitu atorvastatina). Primjena višestrukih doza lijeka upadacitinib od 45 mg jedanput na dan kod zdravih ispitanika dovela je do ograničenog povećanja AUC-a i C_{max} dekstrometorfana (osjetljivog supstrata CYP2D6) za 30% odnosno 35%, što ukazuje da lijek upadacitinib od 45 mg jedanput na dan ima slab inhibicijski učinak na CYP2D6. Ne preporučuje se prilagođavati dozu supstrata CYP3A, supstrata CYP2D6, rosuvastatina ili atorvastatina kada se ti lijekovi primjenjuju istovremeno sa lijekom upadacitinib.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Lijek upadacitinib nema značajan efekat na plazmatsku izloženost etinilestradiolu, levonorgestrelu, metotreksatu ili lijekovima koji su supstrati za metabolizam putem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste efikasnu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja i još 4 sedmice nakon posljednje doze lijeka upadacitinib. Ženske pedijatrijske bolesnike i/ili njihove roditelje/skrbnike treba obavijestiti o potrebi javljanja nadležnom ljekaru kada bolesnica dobije prvu menstruaciju za vrijeme uzimanja lijeka upadacitinib.

Trudnoća

Nema podataka ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni lijeka upadacitinib kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lijek upadacitinib je bio teratogen kod štakora i kunića, sa učinkom na kosti ploda kod štakora i na srce ploda kod kunića kod izlaganja lijeku *in utero*.

Lijek upadacitinib je kontraindiciran za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Ako bolesnica zatrudni dok uzima lijek upadacitinib, roditelje treba upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lijek upadacitinib/ njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci prikupljeni kod životinja su pokazali da se lijek upadacitinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Lijek upadacitinib ne treba primjenjivati za vrijeme dojenja. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, potrebno je odlučiti da li treba prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje sa lijekom upadacitinib.

Plodnost

Nije se ocjenjivao efekat lijeka upadacitinib na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Lijek upadacitinib ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima za reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis najčešće prijavljene nuspojave (≥ 2% bolesnika u barem jednoj od indikacija s najvećom stopom među navedenim indikacijama) s lijekom upadacitinibom od 15 mg, bile su: infekcije gornjih dišnih puteva (19,5%), povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) u krvi (8,6%), povišene vrijednosti alanin transaminaze (4,3%), bronhitis

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

(3,9%), mučnina (3,5%), kašalj (2,2%), povišene vrijednosti aspartat transaminaze (2,2%) i hiperholesterolemija (2,2%).

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa, najčešće prijavljene nuspojave (≥ 2% bolesnika) s lijekom upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg bile su infekcija gornjih dišnih puteva (25,4%), akne (15,1%), herpes simpleks (8,4%), glavobolja (6,3%), povišene vrijednosti CPK-a (5,5%), kašalj (3,2%), folikulitis (3,2%), bol u abdomenu (2,9%), mučnina (2,7%), neutropenija (2,3%), pireksija (2,1%) i gripa (2,1%).

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima indukcijskog liječenja i terapije održavanja kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, najčešće prijavljivane nuspojave (≥ 3% bolesnika) s upadacitinibom u dozi od 45 mg, 30 mg ili 15 mg bile su infekcije gornjih disajnih puteva (19,9%), pireksija (8,7%), povišen CPK u krvi (7,6%), anemija (7,4%), glavobolja (6,6%), akne (6,3%), herpes zoster (6,1%), neutropenija (6,0%), osip (5,2%), pneumonija (4,1%), hiperholesterolemija (4,0%), bronhitis (3,9%), povišena aspartat transaminaza (3,9%), umor (3,9%), folikulitis (3,6%), povišena alanin transaminaza (3,5%), herpes simpleks (3,2%) i gripa (3,2%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4).

Sigurnosni profil upadacitiniba pri dugotrajnom liječenju bio je u velikoj mjeri sličan sigurnosnom profilu uočenom tokom placebo kontrolisanog perioda u svim indikacijama.

Tabelarni prikaz nuspojava

Sljedeći popis nuspojava zasniva se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja. Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definisana je kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1 /100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100). Učestalosti u tabeli 3 se zasniva na višoj stopi učestalosti za nuspojave zabilježene s lijekom RINVOQ u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti (15 mg), atopijskog dermatitisa (15 mg i 30 mg),ulceroznog kolitisa (15 mg, 30 mg i 45 mg) ili Crohnove bolesti (15 mg, 30 mg i 45 mg). Ako su uočene značajne razlike u učestalosti između indikacija, to je navedeno u bilješkama ispod tabele.

Tabela 3 Nuspojave

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva [a]	bronhitis [a, b] herpes zoster herpes simpleks [a] folikulitis gripa infekcija urinarnog trakta pneumonija[a,h]	oralna kandidijaza divertikulitis sepsa
Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)		nemelanomski rak kože[f]	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija[a] neutropenija[a] limfopenija[a]	
Poremećaji imunog sistema Opis odabranih nuspojava			ozbiljne reakcije preosjetljivosti [a,e]
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperholesterolemija[ab] hiperlipidemija[a,b]	hipertrigliceridemija
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredogrđa		kašalj	
Poremećaji gastrointestinalnog trakta		bol u abdomenu mučnina	gastrointestinalna perforacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne [i] [a]	osip	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor pireksija	
Pretrage		povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi povišene vrijednosti ALT-a povišene vrijednosti AST-a[b] povećanje tjelesne težine[g]	
Poremećaj nervnog sistema		glavobolja	

Oportunističke infekcije (osim tuberkuloze)

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju, učestalost infekcija tokom 12/14 sedmica iznosila je 27,4% u grupi liječenoj sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 20,9% u grupi koja je primala placebo. U ispitivanjima kontrolisanim metotreksatom (MTX) učestalost infekcija tokom 12/14 sedmica iznosila je 19,5% u grupi koja je primala monoterapiju sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg prema 24,0% u grupi koja je primala MTX. Ukupna dugoročna stopa infekcija kod bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 (2630 bolesnika) iznosila je 93,7 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 12/14 sedmica iznosila je 1,2% u grupi liječenoj sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 0,6% u grupi koja je primala placebo. U MTX-om kontrolisanim ispitivanjima učestalost ozbiljnih infekcija tokom 12/14 sedmica iznosila je 0,6% u grupi koja je primala monoterapiju sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 0,4% u grupi koja je primala MTX. Ukupna dugoročna stopa ozbiljnih infekcija kod bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 iznosila je 3,8 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešća ozbiljna infekcija bila je pneumonija. Stopa ozbiljnih infekcija ostala je stabilna za vrijeme dugotrajnog izlaganja lijeku.

[a] Navedeno kao grupni pojam

[b] U ispitivanjima atopijskog dermatitisa, učestalost bronhitisa, hiperholesterolemije, hiperlipidemija, povišenih vrijednosti ALT-a i povišenih vrijednosti AST-a bila je manje česta.

[c] U ispitivanjima reumatološke bolesti, učestalost akni bila je česta, a učestalost urtikarije manje česta.

[d] U ispitivanjima ulceroznog kolitisa, učestalost akni je bila česta, bol u abdomenu bila je manje česta za upadacitinib nego za placebo.

[e] Ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju i angioedem.

[f] Većina događaja prijavljena je kao karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože.

[g] U Crohnovoj bolesti učestalost akni je bila česta, a učestalost urtikarije i povećanja tjelesne težine manje česta.

[h] Pneumonija je bila česta u Crohnovoj bolesti, a manje česta u drugim indikacijama.

[i] Učestalost se zasniva na kliničkim ispitivanjima Crohnove bolesti.

[j] Reumatoidni artritis

Odobreno ALMBIH 18.3.2024.

Dugoročna stopa herpes zostera kod bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinibom u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 iznosila je 3,7 događaja na 100 bolesnik-godina. Herpes zoster je u većini slučajeva zahvatao samo jedan dermatom i nije bio ozbiljan.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

U placebo kontrolisanim ispitivanjima primjene uz osnovnu terapiju DMARD-ovima u trajanju do 12/14 sedmica povišenje vrijednosti alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST) ≥ 3 x iznad gornje granice normale (GGN) pri najmanje jednom mjerenju primjećena su kod 2,1%, odnosno 1,5% bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg, u poređenju sa 1,5% odnosno 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Povećanje vrijednosti transaminaza jetre u većini slučajeva su bila asimptomatska i prolazna.

U MTX-om kontrolisanim ispitivanjima u trajanju do 12/14 sedmica, povećanje vrijednosti ALT-a i AST-a ≥ 3 x GGN pri najmanje jednom mjerenju su zapažena kod 0,8% odnosno 0,4% bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg, u poređenju sa 1,9% odnosno 0,9% bolesnika koji su primali MTX.

Obrazac i učestalost povećanja vrijednosti ALT-a/AST-a ostali su stabilni tokom vremena, uključujući i dugoročne produžetke ispitivanja.

Povišene vrijednosti lipida

Liječenje sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg je bilo povezano sa povećanjem vrijednosti lipidnih parametara, uključujući: ukupni holesterol, trigliceride, LDL-holesterol i HDL-holesterol. Nije bilo promjena u omjeru LDL/HDL holesterola. Povišene vrijednosti su zapažene nakon 2 - 4 sedmice liječenja i ostala su stabilna tokom dugoročnog liječenja. Među bolesnicima u kontrolisanim ispitivanjima kod kojih su početne vrijednosti bile ispod specificiranih graničnih vrijednosti, udio bolesnika kod kojih je zapažen porast iznad specificiranih graničnih vrijednosti pri najmanje jednom mjerenju tokom 12/14 sdmica (uključujući izolirane slučajeve povišenih vrijednosti) bio je sljedeći:

- ukupan holesterol ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 62% u grupi koja je primala lijek upadacitinib u dozi od 15 mg u odnosu na 31% u grupi koja je primala placebo
- LDL-holesterol ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 42% u grupi koja je primala lijek upadacitinib u dozi od 15 mg u odnosu na 19% u grupi koja je primala placebo
- HDL-holesterol ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 89% u grupi koja je primala lijek upadacitinib u dozi od 15 mg u odnosu na 61% u grupi koja je primala placebo
- Trigliceridi ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 25% u grupi koja je primala lijek upadacitinib u dozi od 15 mg u odnosu na 15% u grupi koja je primala placebo

Kreatin fosfokinaza

U placebom kontrolisanim ispitivanjima primjene uz osnovnu terapiju DMARD-ovima u trajanju do 12/14 sedmica zapažena su povećanja vrijednosti kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK). Tokom 12/14 sedmica povišenja vrijednosti CPK-a > 5 x iznad gornje granice normale (GGN) prijavljena su kod 1,0% bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 0,3% onih koji su primali placebo. U većini slučajeva su povećanja vrijednosti > 5 x GGN bila prolazne prirode i nisu zahtijevala prekid liječenja. Srednje vrijednosti CPK-a rasle su do Sedmice 4, uz srednju vrijednost porasta od 60 U/l u Sedmici 12, i onda su ostale stabilne na povećanoj vrijednosti, čak i uz dugoročno liječenje.

Neutropenija

U placebo kontrolisanim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju u trajanju do 12/14 sedmica, pad broja neutrofila ispod 1 x 10^9 ćelija/l pri najmanje jednom

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

mjerenju zabilježen je kod 1,1% bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i < 0,1% onih koji su primali placebo. U kliničkim ispitivanjima se liječenje prekidalo kada je ABN bio < 1 x 10^9 ćelija/l (vidjeti dio 4.2). Srednje vrijednosti broja neutrofila opadale su u periodu od 4 - 8 sedmica. Zatim se broj neutrofila tokom vremena stabilno zadržavao na vrijednostima nižim od početne, čak i uz dugoročno liječenje.

Psorijatični artritis

Sveukupno, sigurnosni profil opažen kod bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom liječenih sa upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je u skladu sa sigurnosnim profilom primjećenim kod bolesnika s reumatoidnim artritisom.Viša stopa ozbiljnih infekcija (2,6 događaja na 100 bolesnik-godina i 1,3 događaja na 100 bolesnik-godina) i povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (stope od 1,4% odnosno 0,4% za povećanje vrijednosti ALT-a stepena 3 i više) primjećeni su kod bolesnika liječenih sa upadacitinibom u kombinaciji s terapijom MTX-om u poređenju sa bolesnicima liječenim sa monoterapijom.

Aksijalni spondiloartritis

Sveukupno, sigurnosni profil zapažen kod bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg bio je u skladu sa sigurnosnim profilom zapaženim kod bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nisu utvrđene nove činjenice vezane uz sigurnost primjene.

Atopijski dermatitis

Infekcije

U placebo kontrolisanom periodu kliničkih ispitivanja, učestalost infekcija tokom 16 sedmica je iznosila 39% i 43% u grupama liječenim sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg, i 30% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa infekcija za grupe liječene sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 98,5, odnosno 109,6 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 16 sedmica iznosila je 0,8% i 0,4% u grupama liječenim sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg i 0,6% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa ozbiljnih infekcija za grupe liječene sa lijekom upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 2,3, odnosno 2,8 događaja na 100 bolesnik-godina.

Oportunističke infekcije (osim tuberkuloze)

U placebo kontrolisanom periodu kliničkih ispitivanja, sve zabilježene oportunističke infekcije (isključujući TBC i herpes zoster) bile su herpetični ekcem. Učestalost herpetičnog ekcema u periodu od 16 sedmica je iznosila 0,7% i 0,8% u grupama liječenim sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg i 0,4% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa herpetičnog ekcema za grupe liječene sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 1,6, odnosno 1,8 događaja na 100 bolesnik-godina. Zabilježen je jedan slučaj kandidijaze jednjaka s lijekom upadacitinib u dozi od 30 mg.

Dugoročna stopa herpes zostera za grupe liječene sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 3,5, odnosno 5,2 događaja na 100 bolesnik-godina. Herpes zoster je u većini slučajeva zahvatao samo jedan dermatom i nije bio ozbiljan.

Laboratorijska odstupanja

Povećanja vrijednosti ALT-a i/ili povećanja vrijednosti AST-a (≥ 3 x GGN) zavisno od doze, lipidni parametri, vrijednosti CPK-a (> 5 x GGN) i neutropenija (ABN < 1 x 10^9 ćelija/l) povezane s

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

liječenjem sa lijekom upadacitinib, bile su slične onima uočenim u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti.

Opažena su mala povećanje LDL-holesterola nakon 16. sedmice u ispitivanjima atopijskog dermatitisa.

Ulcerozni kolitis

Ukupan sigurnosni profil uočen kod bolesnika s ulceroznim kolitisom generalno je bio u skladu s onim uočenim kod bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Viša stopa herpes zostera uočena je u periodu indukcijskog liječenja od 16 sedmica u odnosu na 8 sedmica.

Infekcije
U placebom kontrolisanim ispitivanjima indukcije, učestalost infekcije tokom 8 sedmica u grupi koja je primala upadacitinib od 45 mg u poređenju sa grupom koja je primala placebo bila je 20,7% odnosno 17,5%. U placebo kontrolisanom ispitivanju održavanja, učestalost infekcije u periodu od 52 sedmice u grupama koje su primale lijek upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 38,4% odnosno 40,6%, u poređenju sa 37,6% u grupi koja je primala placebo. Dugotrajna stopa infekcija za lijek upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 73,8 odnosno 82,6 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebo kontrolisanim ispitivanjima indukcije, učestalost ozbiljne infekcije tokom 8 sedmica kako u grupi koja je primala upadacitinib od 45 mg tako i u grupi koja je primala placebo bila je 1,3%. Nisu uočene dodatne ozbiljne infekcije tokom 8-sedmičnog produženog liječenja sa lijekom upadacitinib od 45 mg. U placebo kontrolisanom ispitivanju održavanja, učestalost ozbiljne infekcije tokom 52 sedmice u grupama koje su primale lijek upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 3,2% odnosno 2,4%, u poređenju s 3,3% u grupi koja je primala placebo. Dugotrajna stopa ozbiljnih infekcija za grupe koje su primale lijek upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 4,1 odnosno 3,9 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljivana ozbiljna infekcija u fazi indukcije i održavanja bila je COVID-19 upala pluća.

Oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu)
U placebo kontrolisanim ispitivanjima indukcije tokom 8 sedmica, učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u grupi koja je primala lijek upadacitinib od 45 mg bila je 0,4%, a 0,3% u grupi koja je primala placebo. Nisu uočene dodatne oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) tokom 8-sedmičnog produženog liječenja sa lijekom upadacitinib od 45 mg. U placebo kontrolisanom ispitivanju održavanja tokom 52 sedmice, učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u grupama koje su primale lijek upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 0,8% odnosno 0,4%, u poređenju s 0,8% u grupi koja je primala placebo. Dugotrajna stopa oportunističkih infekcija (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) za grupe koje su primale lijek upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 0,6 odnosno 0,3 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebo kontrolisanim ispitivanjima indukcije tokom 8 sedmica, učestalost herpes zostera u grupi koja je primala lijek upadacitinib od 45 mg bila je 0,6%, a 0% u grupi koja je primala placebo. Učestalost herpes zostera bila je 3,9% tokom 16-sedmičnog liječenja sa lijekom upadacitinib od 45 mg. U placebo kontrolisanom ispitivanju održavanja tokom 52 sedmice, učestalost herpes zostera u grupama koje su primale lijek upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 4,4% odnosno 4,0%, u poređenju sa 0% u grupi koja je primala placebo. Dugotrajna stopa herpes zostera za grupe koje su primale lijek upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 5,7 odnosno 6,3 događaja na 100 bolesnik-godina.

Laboratorijska odstupanja
U kliničkim ispitivanjima indukcije i održavanja, laboratorijske promjene povećanja ALT-a i/ili povećanja AST-a (≥ 3 x GGN), vrijednosti CPK (> 5 x GGN) i neutropenije (ABN < 1 x 10^9 ćelija /l)

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

povezane s liječenjem sa lijekom upadacitinib generalno su bile slične onome što je uočeno u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti i atopijskog dermatitisa. Uočene su promjene zavisne o dozi za te laboratorijske parametre povezane s liječenjem sa lijekom upadacitinib od 15 mg i 30 mg.

U placebo kontrolisanim ispitivanjima indukcije u trajanju do 8 sedmica, smanjenje broja limfocita ispod 0,5 x 10^9 ćelija/l u najmanje jednom mjerenju dogodilo se u 2,0% odnosno 0,8% bolesnika u grupama koje su primale lijek upadacitinib od 45 mg i placebo. U placebo kontrolisanom ispitivanju održavanja u trajanju do 52 sedmice, smanjenje broja limfocita ispod 0,5 x 10^9 ćelija/l u najmanje jednom mjerenju dogodilo se u 1,6%, 0,8% odnosno 0,8% bolesnika u grupama koje su primale lijek upadacitinib od 15 mg, 30 mg i placebo. U kliničkim ispitivanjima, liječenje je prekinuto kao odgovor na ABL < 0,5 x 10^9 ćelija/l (vidjeti dio 4.2). Za vrijeme liječenja sa lijekom upadacitinib nisu uočene značajne promjene srednje vrijednosti broja limfocita.

Povišeni parametri lipida primjećeni su nakon 8 sedmica liječenja sa lijekom upadacitinib u dozi od 45 mg i generalno su ostali stabilni uz dugotrajno liječenje sa lijekom upadacitinibom od 15 mg i 30 mg. Među bolesnicima u placebom kontrolisanim ispitivanjima indukcije s početnim vrijednostima ispod navedenih granica, primjećene su sljedeće učestalosti bolesnika koji su se pomaknuli iznad navedenih granica najmanje jednom tokom 8 sedmica (uključujući izolovane slučajeve povišenih vrijednosti):

- Ukupni holesterol ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 49% u odnosu na 11%, u grupi upadacitinib 45 mg odnosno u koja je primala placebo
- LDL-holesterol ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 27% u odnosu na 9%, u grupi upadacitinib 45 mg odnosno u grupi koja je primala placebo
- HDL-holesterol ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 79% u odnosu na 36%, u grupi upadacitinib 45 mg odnosno u grupi koja je primala placebo
- Trigliceridi ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 6% u odnosu na 4% u grupi upadacitinib 45 mg odnosno u grupi koja je primala placebo

Crohnova bolest

Sve u svemu, sigurnosni profil primjećen kod bolesnika s Crohnovom bolesti liječenih sa upadacitinibom bio je u skladu sa poznatim sigurnosnim profilom upadacitiniba.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontrolisanim ispitivanjima indukcijskog liječenja, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 12 sedmica iznosila je 1,9% u grupi liječenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg, a 1,7% u grupi koja je primala placebo. U placebom kontrolisanom ispitivanju terapije održavanja, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 52 sedmice iznosila je 3,2% odnosno 5,7% u grupama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg, a 4,5% u grupi koja je primala placebo. Kod bolesnika s odgovorom na indukcijsko liječenje upadacitinibom u dozi od 45 mg, dugoročna stopa ozbiljnih infekcija u grupama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg iznosila je 5,1 odnosno 7,3 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljene ozbiljne infekcije u ispitivanjima indukcijskog liječenja i terapije održavanja bile su gastrointestinalne infekcije.

Gastrointestinalne perforacije

Tokom placebo kontrolisanog perioda u indukcijskim kliničkim ispitivanjima faze 3, gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 1 bolesnika (0,1%) liječenog upadacitinibom u dozi od 45 mg i ni kod jednog bolesnika na placebu tokom 12 sedmica. Kod svih bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg (n=938) tokom indukcijskih ispitivanja, gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 4 bolesnika (0,4%).

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

U dugotrajnom placebom kontrolisanom periodu, gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 1 bolesnika koji je primao placebo (0,7 na 100 bolesnik-godina), kod 1 bolesnika koji je primao upadacitinib u dozi od 15 mg (0,4 na 100 bolesnik-godina) i kod 1 bolesnika koji je primao upadacitinib u dozi od 30 mg (0,4 na 100 bolesnik-godina). Kod svih bolesnika liječenih upadacitinibom za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue*) u dozi od 30 mg (n=336), gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 3 bolesnika (0,8 na 100 bolesnik-godina) tokom dugotrajnog liječenja.

Laboratorijska odstupanja

U kliničkim ispitivanjima indukcijskog liječenja i terapije održavanja, promjene laboratorijskih vrijednosti povezane s liječenjem upadacitinibom, odnosno povećanje ALT-a i/ili povećanje AST-a (≥ 3 x GGN), vrijednosti CPK-a (> 5 x GGN), neutropenije (ABN < 1 x 10^9 stanica/l) i parametara lipida, uglavnom su bile slične onima u kliničkim ispitivanjima primjene kod reumatološke bolesti, atopijskog dermatitisa i ulceroznog kolitisa. Uočene su promjene tih laboratorijskih parametara zavisne o dozi, a bile su povezane s liječenjem upadacitinibom od 15 mg i 30 mg.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima indukcijskog liječenja u trajanju do 12 sedmica, smanjenje broja limfocita ispod 0,5 x 10^9 ćelija/l u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je kod 2,2% bolesnika u grupi liječenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg i 2,0% bolesnika u grupi koja je primala placebo. U placebom kontrolisanom ispitivanju terapije održavanja u trajanju do 52 sedmice, smanjenje broja limfocita ispod 0,5 x 10^9 ćelija/l u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je u 4,6% odnosno 5,2% bolesnika u grupama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg i 1,8% bolesnika u grupi koja je primala placebo. U kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto kad je zabilježena vrijednost ABL < 0,5 x 10^9 ćelija/l (vidjeti dio 4.2). Za vrijeme liječenja upadacitinibom nisu primjećene značajne promjene srednje vrijednosti broja limfocita tokom vremena.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima indukcijskog liječenja u trajanju do 12 sedmica, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 8 g/dl u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je kod 2,7% bolesnika u grupi liječenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg i 1,4% bolesnika u grupi koja je primala placebo. U placebom kontrolisanom ispitivanju terapije održavanja u trajanju do 52 sedmice, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 8 g/dl u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je u 1,4% odnosno 4,4% bolesnika u grupama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg i 2,8% bolesnika u grupi koja je primala placebo. U kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto kad je zabilježena vrijednost Hb < 8g/dl (vidjeti dio 4.2). Za vrijeme liječenja upadacitinibom nisu primjećene značajne promjene srednje vrijednosti koncentracije hemoglobina tokom vremena.

Starije osobe

Na osnovu ograničenih podataka o bolesnicima sa atopijskim dermatitisom starosti od 65 godina i više, zabilježena je veća stopa ukupnih nuspojava lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg u odnosu na dozu od 15 mg.

Na osnovu ograničenih podataka o bolesnicima s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti starosti od 65 godina i više, zabilježena je veća stopa ukupnih nuspojava lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg u odnosu na dozu od 15 mg na terapiji održavanja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ukupno su 343 adolescenta straosti od 12 do 17 godina sa atopijskim dermatitisom liječena u ispitivanjima faze 3, od kojih je 167 primalo dozu od 15 mg. Sigurnosni profil za lijek upadacitinib u dozi od 15 mg kod adolescenata bio je sličan profilu zabilježenom kod odraslih. Sigurnost i efikasnot doze od 30 mg kod adolescenata se još ispituju.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova,a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka,koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima lijek upadacitinib primjenjivao do doza koje s obzirom na dnevni AUC odgovaraju tabletama s produženim oslobađanjem od 60 mg primjenjenim jedanput na dan. Nuspojave su bile uporedive s onim zapaženim kod nižih doza i nisu utvrđene nikakve specifične toksičnosti. Približno 90% lijeka upadacitinib se eliminiše iz sistemske cirkulacije u roku od 24 sata od primjene doze (unutar doznog raspona koji se ocjenjivao u kliničkim ispitivanjima). U slučaju predoziranja preporučuje se nadgledati bolesnika zbog mogućih znakova i simptoma nuspojava. Bolesnici kod kojih se jave nuspojave trebaju imati odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi
ATC oznaka: L04AF03

Mehanizam djelovanja

Lijek upadacitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor Janus kinaze (JAK). Janus kinaze (JAK) su intraćelijski enzimi koji prenose signale citokina ili faktora rasta koji učestvuju u čitavom nizu različitih ćelijskih procesa, uključujući upalne odgovore, hematopoezu i nadzor imunog sistema. Porodica JAK enzima sastoji se od četiri enzima :JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, koji djeluju u parovima kako bi fosforilirali i aktivirali prenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *signal transducers and activators of transcription*, STAT). Ovom fosforilacijom se modulira genska ekspresija i funkcija ćelije. JAK1 je važan za signalizaciju upalnih citokina, dok je JAK2 važan za sazrijevanje crvenih krvnih ćelija, a signalizacija putem JAK3 je bitna u nadzoru imunog sistema i funkciji limfocita.

U ćelijskim testovima kod ljudi, lijek upadacitinib preferencijalno inhibira signalizaciju putem JAK1 ili JAK1/3, s funkcionalnom selektivnošću prema receptorima citokina koji prenose signale putem parova JAK2. Atopijski dermatitis pokreću proinflamatorni citokini (uključujući IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN-γ) koji prenose signale putem JAK1. Inhibicija JAK1 sa lijekom upadacitinib smanjuje signalizaciju mnogih medijatora koji pokreću znakove i simptome atopijskog dermatitisa, poput ekcematoznih kožnih lezija i pruritusa. Antiinflamatorni citokini (prvenstveno IL-6, IL-7, IL-15 i IFNγ) provode signale putem JAK1 i uključeni su u patologiju upalnih bolesti crijeva. Inhibicija

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

JAK1 upadacitinibom modulira signalizaciju citokina zavisnih o JAK-u koji su osnova upalnog opterećenja te znakova i simptoma upalnih bolesti crijeva.

Farmakodinamički efekti

Inhibicija fosforilacije STAT3 inducirane djelovanjem IL-6 i fosforilacije STAT5 inducirane djelovanjem IL-7

Kod zdravih dobrovoljaca je primjena lijeka upadacitinib (formulacija s trenutnim oslobađanjem) rezultirala sa inhibicijom, ovisnoj o dozi i koncentraciji, IL-6 (JAK1/JAK2)-inducirana STAT3 fosforilacijom u punoj krvi i IL-7 (JAK1/JAK3) - inducirana STAT5 fosorilacijom u punoj krvi. Maksimalna inhibicija je primjećena 1 sat nakon primjene doze lijeka, a do kraja intervala doziranja vratila se gotovo na početnu razinu.

Limfociti

Kod bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenje sa lijekom upadacitinib bilo je povezano s malim, prolaznim porastom srednje vrijednosti ABL-a od početka ispitivanja do Sedmice 36, koji se s nastavkom liječenja postepeno vratio na početnu vrijednost ili blizu te vrijednosti.

C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (hsCRP)

Kod bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenje sa lijekom upadacitinib bilo je povezano sa značajnim sniženjima srednjih vrijednosti hsCRP-a od početnih vrjednosti već u Sedmici 1, koja su se održala i uz nastavak liječenja.

Studija~~e~~ o vakcini

Uticaj lijeka upadacitinib na humoralni odgovor nakon primjene rekombinantne adjuvantirane glikoprotein E vakcine protiv herpes zostera procijenjen je kod 93 bolesnika s reumatoidnim artritisom pod stabilnom terapijom sa upadacitinibom u dozi od 15 mg. 98% bolesnika je istovremeno primalo metotreksat. 49% bolesnika je bilo na oralnim kortikosteroidima na početku ispitivanja. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika sa zadovoljavajućim humoralnim odgovorom definisanim kao ≥ četverostruko povećanje nivoa titra koncentracije anti-glikoproteina E u 16. sedmici (4 sedmice nakon vakcinisanja 2. dozom) u odnosu na vrijednosti prije vakcinisanja. Vakcinisanje bolesnika liječenih sa upadacitinibom u dozi od 15 mg rezultiralo je zadovoljavajućim humoralnim odgovorom u 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) bolesnika u 16. sedmici.

Uticaj lijeka upadacitinib na humoralni odgovor nakon primjene inaktivirane pneumokokne polisaharidne konjugovane vakcine (13-valentna, adsorbirana) procijenjen je u 111 bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji su pod stabilnim liječenjem lijekom upadacitinib od 15 mg (n=87) ili 30 mg (n=24). 97% bolesnika (n=108) istovremeno je primalo metotreksat. Primarna krajnja tačka bio je udio bolesnika sa zadovoljavajućim humoralnim odgovorom definisanim kao ≥ 2 puta povećanje koncentracije antitijela od početne vrijednosti do 4. sedmice liječenja u najmanje 6 od 12 pneumokoknih antigena (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Rezultati u 4. sedmici liječenja pokazali su zadovoljavajući humoralni odgovor u 67,5% (95% Cl: 57.4, 77.5) i 56,5% (95% Cl: 36.3, 76.8) bolesnika liječenih lijekom upadacitinib od 15 mg, odnosno 30 mg.

Klinička efikasnost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Efikasnost i sigurnost lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja faze 3, kod bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji su zadovoljavali ACR/EULAR klasifikacijske

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

kriterije iz 2010. godine (vidjeti Tabelu 4). U ispitivanjima su mogli učestvovati bolesnici starosti od 18 i više godina. Na početku ispitivanja bolesnici su morali imati najmanje 6 bolnih i 6 otečenih zglobova i dokaze sistemske upale utvrđene na osnovu povećanja vrijednosti hsCRP-a. Četiri ispitivanja imala su dugoročne produžetke u trajanju do 5 godina, a jedno ispitivanje (SELECT-COMPARE) imalo je dugoročni produžetak u trajanju do 10 godina.

U svakom od tih ispitivanja primarna je analiza obuhvatila sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu lijeka upadacitinib ili placeba, a za kategoričke mjere ishoda se koristila zamjena nedostajućih podataka (imputacija) za bolesnike bez odgovora.

U svim ispitivanjima faze 3, efikasnost koja se pokazala kod lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan je u načelu bila slična onoj kod lijeka upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput na dan.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tabela 4. Sažetak kliničkih ispitivanja

Naziv ispitivanja	Populacija (n)	Liječene grupe	Ključne mjere ishoda
SELECT-EARLY	Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om[a] (947)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapija	• Primarna mjera ishoda: klinička remisija (DAS28-CRP) u Sedmici 24 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiografska progresija (mTSS) • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX-IR[b] (648)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapija	• Primarna mjera ishoda: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u Sedmici 14 • Klinička remisija (DAS28-CRP) • ACR20 • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Jutarnja ukočenost
SELECT-NEXT	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na ksDMARD-IR[c] (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Osnovna terapija ksDMARD-ovima	• Primarna mjera ishoda: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u Sedmici 12 • Klinička remisija (DAS28-CRP) • ACR20 • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktivnost bolesti (CDAI) • Jutarnja ukočenost • FACIT F
SELECT-COMPARE	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX[d] (1629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Osnovna terapija MTX-om	• Primarna mjera ishoda: klinička remisija (DAS28-CRP) u Sedmici 12 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) • ACR20 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u odnosu na adalimumab • Radiografska progresija (mTSS) • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktivnost bolesti (CDAI) • Jutarnja ukočenost • FACIT-F
SELECT-BEYOND	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD-IR[e] (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Osnovna terapija ksDMARD-ovima	• Primarna mjera ishoda: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u Sedmici 12 • ACR20 • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Klinički odgovor:

Remisija i niska aktivnost bolesti

U ispitivanjima je niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP ≤ 3,2) i klinička remisija (DAS28-CRP < 2,6) postigao značajno veći udio bolesnika liječenih s lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg nego onih koji su primali placebo, MTX ili adalimumab (Tabela 5). U ispitivanju SELECT-COMPARE su u poređenju sa adalimumabom ostvarene značajno veće stope niske aktivnosti bolesti u Sedmici 12. Sveukupno su i stope niske aktivnosti bolesti i stope kliničke remisije bile dosljedno u svim populacijama bolesnika, sa MTX-om ili bez njega. Nakon 3 godine u ispitivanju SELECT-COMPARE 297/651 (45,6%) i 111/327 (33,9%) bolesnika nastavilo je prvobitno randomizirano liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno adalimumabom, a u ispitivanju SELECT-EARLY 216/317 (68,1%) i 149/315 (47,3%) bolesnika nastavilo je prvobitno randomizirano liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno monoterapijom MTX-om. Među bolesnicima koji su nastavili prvobitno dodijeljeno liječenje, nizak nivo bolesti i klinička remisija održani su se tokom 3 godine.

ACR odgovor

U svim ispitivanjima je više bolesnika postiglo odgovore ACR20, ACR50 i ACR70 tokom 12 sedmica kod liječa upadacitinib u dozi od 15 mg nego kod placebo, MTX ili adalimumab (Tabela 5). Vrijeme do početka djelovanja je bilo brzo postignuto po svim mjerilima uz bolje odgovore primijećene već od Sedmice 1 za ACR20. Primjećene su stope trajanja odgovora (sa ili bez MTX-a), a odgovori ACR20/50/70 ostali su se u periodu 3 godine među bolesnicima koji su nastavili prvobitno dodijeljeno liječenje.

Kratice: ACR20 (ili 50) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 50%) prema kriterijima American College of Rheumatology; bDMARD = biološki antireumatski lijek koji modificira tok bolesti; CRP = C-reaktivni protein; DAS28 (engl. *Disease Activity Score 28 joints*) = indeks aktivnosti bolesti koji obuhvata 28 zglobova; mTSS (engl. *modified Total Sharp Score*) = ukupan rezultat prema modificiranoj Sharnovoj listvici; ksDMARD = konvencionalni sintetski antireumatski lijek koji modificira tok bolesti; HAQ-DI (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*) = indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja; SF 36 PCS (engl. Short Form (36) Health Survey *(SF-36) Physical Component Summary*) = rezultat za tjelesnu komponentu kratkog upitnika o zdravstvenom stanju od 36 pitanja; CDAI (engl. Clinical Disease Activity Index) = klinički indeks aktivnosti bolesti; FACIT-F (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) = rezultat za umor u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za hroničnu bolest;MTX = metotreksat; n = broj randomiziranih bolesnika

[a] Bolesnici prethodno nisu primali MTX ili su primili najviše 3 sedmične doze MTX-a

[b] Bolesnici nisu dovoljno dobro odgovorili na MTX

[c] Bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na ksDMARD-ove; bolesnici koji su prethodno primali najviše jedan bDMARD mogli su učestvovati u ispitivanju (do 20% ukupnog broja bolesnika) ako je njihova izloženost tom lijeku bila ograničena (< 3 mjeseca) ili ako su morali prekinuti primjenu bDMARD-a zbog nepodnošenja

Odobreno ALMBIH 18.3.2024

otečenih zglobova, bolesnikovu i ljekarovu opštu ocjenu, HAQ-DI rezultat, ocjenu boli i vrijednost hsCRP-a.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tabela 5. Odgovor i remisija

Ispitivanje	SELECT EARLY Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om		SELECT MONO Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		SELECT NEXT Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na ksDMARD		SELECT COMPARE Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			SELECT BEYOND Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Sedmica											
Niska aktivnost bolesti: DAS28-CRP ≤ 3,2 (% bolesnika)											
12[a]/14[b]	28	53[g]	19	45[e]	17	48[e]	14	45[e,h]	29	14	43[e]
24[c]/26[d]	32	60[f]					18	55[g,h]	39		
48	39	59[g]						50[h]	35		
Klinička remisija: DAS28-CRP < 2,6 (% bolesnika)											
12[a]/14[b]	14	36[g]	8	28[e]	10	31[e]	6	29[e,h]	18	9	29[g]
24[c]/26[d]	18	48[e]					9	41[g,h]	27		
48	29	49[g]						38[i]	28		
ACR20 (% bolesnika)											
12[a]/14[b]	54	76[g]	41	68[e]	36	64[e]	36	71[e,j]	63	28	65[e]
24[c]/26[d]	59	79[g]					36	67[g,i]	57		
48	57	74[g]						65[i]	54		
ACR50 (% bolesnika)											
12[a]/14[b]	28	52[g]	15	42[g]	14	38[g]	13	45[g,h]	29	12	41[g]
24[c]/26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70 (% bolesnika)											
12[a]/14[b]	14	32[e]	3	23[g]	6	21[g]	5	25[g,h]	13	7	12
24[c]/26[d]	18	44[g]					10	35[g,h]	23		
48	29	51[g]						36[h]	23		
CDAI ≤ 10 (% bolesnika)											
12[a]/14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c]/26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

Kratice: ACR20 (ili 50 ili 70) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 50% ili ≥ 70%) prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ADA = adalimumab; CDAI (engl. *Clinical Disease Activity Index*) = klinički indeks aktivnosti bolesti; CRP = C-reaktivni protein, DAS28 = indeks aktivnosti bolesti koji obuhvata 28 zglobova; IR = neadekvatan odgovor; LDA = Niska aktivnost bolesti; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

[a] SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

[b] SELECT-MONOTHERAPY

[c] SELECT-EARLY

[d] SELECT-COMPARE

[e] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

[f] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

[g] nominalna p-vrijednost ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

[h] nominalna p-vrijednost ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na adalimumab

[i] nominalna p-vrijednost ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na adalimumab

[j] nominalna p-vrijednost ≤ 0,05 za upadacitinib u odnosu na adalimumab

[k] nominalna p-vrijednost ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

[l] nominalna p-vrijednost < 0,05 za upadacitinib u odnosu na MTX

Napomena: Podaci za Sedmicu 48 proizlaze iz analize potpunog skupa podataka za analizu prema randomiziranoj grupi u kojoj se koristila zamjena nedostajućih podataka (imputacija) za bolesnike bez odgovora.

Radiografski odgovor

Inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova je procijenjena na osnovu ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (mTSS) i njegovim komponentama - rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnog prostora u sedmicama 24/26 i sedmici 48 ispitivanja SELECT-EARLY i SELECT-COMPARE.

Liječenje sa lijekom upadacitinib u kombinaciji s MTX-om u ispitivanju SELECT-COMPARE je kao monoterapija u poređenju sa MTX-om u ispitivanju SELECT-EARLY (Tabela 6). Analize su pokazale da je suženje zglobnog prostora bilo u skladu s ukupnim rezultatima. U oba ispitivanja inhibicija radiološke progresije (procijenjena na osnovu rezultata za ≤ 0) bio značajno veći kod liječenja upadacitinibom u dozi od 15 mg. U oba se ispitivanja inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova održala tokom 96 sedmica za bolesnike koji su nastavili prvobitno dodijeljeno liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg (na osnovu dostupnih rezultata od 327 bolesnika iz SELECT-COMPARE i 238 bolesnika iz SELECT-EARLY ispitivanja).

Odobreno ALMBIH 18.3.2024.

Tabela 6. Radiografske promjene

Ispitivanje	SELECT EARLY Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om		SELECT COMPARE Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		
Liječena grupa	MTX	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti					
24[b]/26[c] sedmica	0,7	0,1[f]	0,9	0,2[g]	0,1
Sedmica 48	1,0	0,03[e]	1,7	0,3[e]	0,4
Udio bolesnika bez radiografske progresije[d]					
24[b]/26[c] sedmica	77,7	87,5[f]	76,0	83,5[f]	86,8
Sedmica 48	74,3	89,9[e]	74,1	86,4[e]	87,9

Kratice: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib
[a] Svi podaci za placebo u sedmici 48 dobiveni su linearnom ekstrapolacijom
[b] SELECT-EARLY
[c] SELECT-COMPARE
[d] Izostanak progresije definiše se kao promjena mTSS rezultata za ≤ 0
[e] nominalna p-vrijednost ≤ 0,001 za lijek upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX
[f] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,01 za lijek upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX
[g] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za lijek upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

Liječenje sa lijekom upadacitinibom u dozi od 15 mg u monoterapiji ili u kombinaciji s ksDMARD-ovima dovelo je do značajno većeg poboljšanja tjelesne funkcije u odnosu na sve usporedne lijekove, što je utvrđeno upitnikom HAQ-DI (vidjeti Tabelu 7). Poboljšanje HAQ-DI održalo se tokom 3 godine za bolesnike koji su nastavili prvobitno dodijeljeno liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg na osnovu dostupnih rezultata iz SELECT-COMPARE i SELECT-EARLY ispitivanja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tabela 7 Srednja vrijednost promjene početnog HAQ-DI rezultata[a,b]

Ispitivanje	SELECT EARLY Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om		SELECT MONO Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		SELECT NEXT Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na ksDMARD		SELECT COMPARE Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			SELECT BEYOND Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na biološki lijek	
Liječena grupa	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Početni rezultat, srednja vrijednost	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12[c]/14[d] sedmica	-0,5	-0,8[h]	-0,3	-0,7[g]	-0,3	-0,6[g]	-0,3	-0,6[g,i]	-0,5	-0,2	-0,4[g]
24[e]/26[f] sedmica	-0,6	-0,9[g]					-0,3	-0,7[h,i]	-0,6		

Kratice: ADA = adalimumab; HAQ-DI = indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib
[a] Prikazani podaci predstavljaju srednje vrijednosti.
[b] Indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja: 0 = najbolje, 3 = najgore; 20 pitanja, 8 kategorija: odijevanje i njega, ustajanje, hranjenje, hod, higijena, dosezanje stvari, držanje stvari i aktivnosti.
[c] SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
[d] SELECT-MONOTHERAPY
[e] SELECT-EARLY
[f] SELECT-COMPARE
[g] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za lijek upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX
[h] nominalna p-vrijednost ≤ 0,001 za lijek upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX
[i] nominalna p-vrijednost ≤ 0,01 zalijek upadacitinib u odnosu na adalimumab

U ispitivanjima SELECT MONOTHERAPY, SELECT NEXT i SELECT COMPARE liječenje sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg dovelo je do značajno većeg poboljšanja srednjeg trajanja jutarnje ukočenosti zglobova u poređenju sa placebom ili MTX om.

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici liječeni sa lijekom upadacitinib, u poređenju s onima koji su primali placebo, MTX ili adalimumab, prijavili značajno poboljšanje kvaliteta života prema ocjeni bolesnika, koje se određivalo rezultatom za tjelesnu komponentu u Kratkom upitniku o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (engl. *Short Form-36*, SF-36). Osim toga, u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo, oni koji su liječeni sa lijekom upadacitinib su prijavili i značajno poboljšanje umora, koje se određivalo rezultatom za umor u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za hroničnu bolest (FACIT -F).

Psorijatični artritis

Efikasnost i sigurnost lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivala se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebom kontrolisana ispitivanja faze 3, provedena kod bolesnika starosti od 18 i više godina s umjerenim do teškim oblikom aktivnog psorijatičnog artritisa. Svi bolesnici su imali aktivni psorijatični artritis najmanje 6 mjeseci na osnovu Klasifikacijskih kriterija za psorijatični artritis (engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), najmanje 3 bolna zgloba i najmanje 3 otečena zgloba, te aktivnu plak psorijazu ili povijest

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

plak psorijaze. Za oba ispitivanja primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli ACR20 odgovor u Sedmici 12.

SELECT-PsA 1 ispitivanje je trajalo 24 sedmice i provedeno je kod 1705 bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje jedan nebiološki DMARD ili ga nisu podnosili. Na početku ispitivanja 1393 (82%) bolesnika su bila istovremeno barem na jednom nebiološkom DMARD-u; 1084 (64%) bolesnika su istovremeno primala samo MTX; a 311 (18%) bolesnika bilo je na monoterapiji. Bolesnici su primali lijek upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan, adalimumab ili placebo. U Sedmici 24, svi bolesnici su randomizirani za primanje placeba na zaslijepljeni način i prebačeni na lijek upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. SELECT-PsA 1 imao je dugoročni produžetak u trajanju do 5 godina.

SELECT-PsA 2 ispitivanje je trajalo 24 sedmice i provedeno je kod 642 bolesnika koja nisu dovoljno dobro odgovorila na najmanje jedan biološki DMARD ili ga nisu podnosili. Na početku ispitivanja 296 (46%) bolesnika bilo je istovremeno barem na jednom nebiološkom DMARD-u; 222 (35%) bolesnika istovremeno su primala samo MTX; a 345 (54%) bolesnika bilo je na monoterapiji. Bolesnici su dobijali lijek upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan ili placebo. U Semici 24, svi bolesnici su randomizirani za primanje placeba na zaslijepljeni način i prebačeni su na lijek upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. SELECT-PsA 2 imao je dugoročni produžetak u trajanju do 3 godine.

Klinički odgovor

U oba ispitivanja statistički značajno veći udio bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg postigao je ACR20 odgovor u odnosu na placebo u Sedmici 12 (Tabela 8). Početak efikasnosti je bio brz u pogledu svih posmatranih mjera, uz veće odgovore primjećene već od druge sedmice za ACR20.

Liječenje sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinačnih sastavnica ACR odgovora, uključujući broj osjetljivih/bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu i ljekarovu opštu ocjenu, HAQ-DI rezultat, ocjenu boli i vrijednost hsCRP-a u poređenju sa placebom.

U ispitivanju SELECT-PsA 1, lijek upadacitinib u dozi od 15 mg postigao je neinferiornost u poređenju sa adalimumabom u udjelu bolesnika koji su postigli ACR20 odgovor u Sedmici 12; međutim, superiornost nad adalimumabom nije se mogla dokazati.

U oba ispitivanja zapaženi su dosljedni odgovori u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda.

Dokazana je efikasnost lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg bez obzira na procijenjene podgrupe, uključujući početni indeks tjelesne mase, početni hsCRP i broj prethodnih nebioloških DMARD-ova (≤ 1 ili > 1).

Tabela 8. Klinički odgovor u ispitivanjima SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

Ispitivanje	**SELECT-PsA 1 Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na nebiološki DMARD**			**SELECT-PsA 2 Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD**	
Liječena grupa	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
Sedmica 12	36 (32, 41)	71 (66, 75)[f]	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Razlika od placeba (interval pouzdanosti od 95%)	35 (28, 41)[d,e]		-	33 (24, 42)[d,e]	
Sedmica 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Sedmica 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
Sedmica 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Sedmica 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Sedmica 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
Sedmica 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Sedmica 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Sedmica 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
Sedmica 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Sedmica 24	12 (9, 15)	37 (32, 41)[e]	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31)[e]
Sedmica 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Povlačenje entezitisa (LEI=0), % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)[a]					
Sedmica 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Sedmica 24	32 (27, 39)	54 (48, 60)[e]	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Sedmica 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Povlačenje daktilitisa (LDI=0), % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)[b]					
Sedmica 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Sedmica 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Sedmica 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)[c]					
Sedmica 16	21 (16, 27)	63 (56, 69)[e]	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61)[e]
Sedmica 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Sedmica 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)[c]					
Sedmica 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Sedmica 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Sedmica 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Kratice: ACR20 (ili 50 ili 70) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 50% ili ≥ 70%) prema kriterijima Američkog reumatološkog društva, ADA = adalimumab; bDMARD = biološki antireumatski lijek koji modificira tok bolesti; MDA = minimalna aktivnost bolesti (engl. *minimal disease activity*); PASI75 (ili 90) = poboljšanje za ≥ 75% (ili ≥ 90%) prema indeksu proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Indeks)*; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

Bolesnici koji su prekinuli randomizirano liječenje ili za koje su nedostajali podaci u sedmici procjene u analizama su navedeni kao bolesnici bez odgovora na terapiju. Za MDA, povlačenje entezitisa i povlačenje daktilitisa u Sedmici 24/56, ispitanici koji su u Sedmici 16 primili terapiju za ublažavanje simptoma (engl. *rescue*) u analizama su navedeni kao bolesnici bez odgovora na terapiju.

[a] Kod bolesnika s entezitisom na početku (n = 241, 270 odnosno 265 za SELECT-PsA 1 i n = 144 odnosno 133 za SELECT-PsA 2)

[b] Kod bolesnika s daktilitisom na početku (n = 126, 136 odnosno 127 za SELECT-PsA 1 i n = 64 odnosno 55 za SELECT-PsA 2)

[c] Kod bolesnika s psorijazom na ≥ 3% površine tijela na početku (n = 211, 214 odnosno 211 za SELECT-PsA 1 i n = 131 odnosno 130 za SELECT-PsA 2)

[d] Primarna mjera ishoda

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

[e] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo [f] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na adalimumab (test neinferiornosti)

Radiografski odgovor

U ispitivanju SELECT-PsA 1 inhibicija progresije strukturnog oštećenja ocjenjivala se radiografski, a izražena je promjenom u odnosu na početne vrijednosti ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i njegovim sastavnicama, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnog prostora u Sedmici 24.

Liječenje sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg dovelo je do statistički značajno veće inhibicije progresije strukturnog oštećenja zglobova u poređenju sa placebom u Sedmici 24 (Tabela 9). Rezultati za eroziju i za suženje zglobnog prostora bili su u skladu s ukupnim rezultatima. Udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena mTSS rezultata za ≤ 0,5) bio je veći kod lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa placebom u Sedmici 24.

Tabela 9. Radiografske promjene u ispitivanju SELECT-PsA 1

Liječena grupa	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (interval pouzdanosti od 95%)			
Sedmica 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07)[c]	0,01 (-0,11; 0,13)
Sedmica 56[a]	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Udio bolesnika bez radiografske progresije[b], % (interval pouzdanosti od 95%)			
Sedmica 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Sedmica 56[a]	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Kratice: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacitinib [a] Svi podaci za placebo u Sedmici 56 dobiveni su linearnom ekstrapolacijom [b] Izostanak progresije definiše se kao promjena mTSS rezultata za ≤ 0,5 [c] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo			

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

U ispitivanju SELECT-PsA 1, bolesnici liječeni sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na početne vrijednosti kako je ocijenjeno prema HAQ-DI u Sedmici 12 (-0,42 [interval pouzdanosti od 95%: -0,47, -0,37]) u poređenju sa placebom (-0,14 [interval pouzdanosti od 95%: -0,18, -0,09]); poboljšanje kod bolesnika liječenih adalimumabom iznosilo je -0,34 (interval pouzdanosti od 95%: -0,38, -0,29). U ispitivanju SELECT-PsA 2 bolesnici liječeni sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti prema HAQ-DI u Sedmici 12 (-0,30 [interval pouzdanosti od 95%: -0,37, -0,24]) u poređenju sa placebom (-0,10 [interval pouzdanosti od 95%: -0,16, -0,03]). Poboljšanje tjelesne funkcije održalo se do Sedmice 56 u oba ispitivanja.

Kvalitet života povezan sa zdravljem se ocijenio prema upitniku SF-36v2. U oba ispitivanja bolesnici koji su primali lijek upadacitinib u dozi od 15 mg doživjeli su statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti rezultata za tjelesnu komponentu (engl. *Physical Component Summary*) u poređenju s placebom u Sedmici 12. Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti održala su se do Sedmice 56 u oba ispitivanja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Bolesnici koji su primali lijek upadacitinib u dozi od 15 mg doživjeli su statistički značajno poboljšanje umora u odnosu na početne vrijednosti, prema rezultatu upitnika FACIT-F, u Sedmici 12 u poređenju sa placebom u oba ispitivanja. Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti održala su se do Sedmice 56 u oba ispitivanja.

Na početku je psorijatični spondilitis zabilježen kod 31% bolesnika u ispitivanju SELECT-PsA 1 i 34% bolesnika u ispitivanju SELECT-PsA 2. Bolesnici s psorijatičnim spondilitisom liječeni sa upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti rezultata prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) u poređenju s placebom u Sedmici 24. Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti održala su se do Sedmice 56 u oba ispitivanja.

Aksijalni spondiloartritis

Neradiografski aksijalni spondiloartritis

Efikasnost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontrolisanom ispitivanju provedenom kod bolesnika starosti od 18 godina ili više s aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) bilo je placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 52 sedmice provedeno na 314 bolesnika s aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje dva nesteroidna antiinflamatorna lijeka (NSAIL-a), koji ih ne podnose ili su im NSAIL-ovi kontraindicirani. Bolesnici su morali pokazivati objektivne znakove upale, indicirane povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP) (s vrijednosti > gornje granice normale) i/ili vidljivim sakroilitisom na snimku magnetne rezonance (MR), a bez definitivnih radiografskih znakova strukturalnog oštećenja na sakroilijakalnim zglobovima. Bolesnicima je aktivna bolest definisana na osnovu Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) ≥ 4 i ukupne ocjene bolesnikove procjene boli u leđima ≥ 4, prema brojčanoj skali ocjenjivanja (0-10) (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) tokom posjete kod probira i prilikom posjete na početku ispitivanja. Na početku ispitivanja, bolesnici su imali simptome neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa u prosjeku 9,1 godinu, a 29,1% bolesnika istodobno je uzimalo ksDMARD. Njih 32,9% nije dovoljno dobro odgovorilo ili nije podnosilo terapiju bDMARD-om. Bolesnici su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan ili placebo. U 52. sedmici svi bolesnici randomizirani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji u 14. sedmici postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40). Ispitivanje je imalo dugoročni produžetak u trajanju do 2 godine. Dosad su dostupni i predstavljeni samo podaci o efikasnosti do 14. sedmice.

Klinički odgovor

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ASAS40 odgovor u odnosu na placebo u 14. sedmici (Tabela10).
Brojčana razlika među liječenim grupama opažena je u svim vremenskim tačkama u periodu između 2. i 14. sedmice.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinačnih komponenti ASAS-a (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, upala i funkcija) i drugih mjera aktivnosti bolesti, uključujući hsCRP, u 14. sedmici u poređenju s placebom.

Dokazana je efikasnost upadacitiniba u dozi od 15 mg bez obzira na procijenjene podgrupe, uključujući pol, početni indeks tjelesne mase, trajanje simptoma neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, početni hsCRP, MR-om potvrđen sakroilitis i nezavisno o prethodnoj upotrebi bDMARD-ova.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tabela 10. Klinički odgovor u ispitivanju SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Liječena grupa	**placebo**	**upadacitinib 15 mg**
N	157	156
ASAS40, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) [a]		
14. sedmica	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Razlika u odnosu na placebo (interval pouzdanosti od 95%)	22,2 (12,1; 32,3)[b]	
ASAS20, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) [a]		
14. sedmica	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1)[b]
ASAS djelimična remisija, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. sedmica	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7)[c]
BASDAI 50, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. sedmica	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1)[b]
Promjena od početnih vrijednosti ASDAS-CRP (interval pouzdanosti od 95%)		
14. sedmica	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21)[b]
ASDAS neaktivna bolest, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. sedmica	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6)[c]
ASDAS niska aktivnost bolesti, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. sedmica	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1)[b]

Kratice: ASAS20 (ili ASAS40) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 40%) prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa; ASDAS-CRP = Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa – C-reaktivni protein; BASDAI = Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

[a] ASAS20 (ASAS40) odgovor definiše se kao poboljšanje za ≥ 20% (≥ 40%) i apsolutno poboljšanje od početnih vrijednosti za ≥ 1 (≥ 2) jedinicu/e (raspon 0 do 10) u ≥ 3 od 4 domena (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, funkcija i upala) i bez pogoršanja u potencijalnom preostalom domenu (definisano kao pogoršanje za ≥ 20% i ≥ 1 jedinice za ASAS20 ili definisano kao pogoršanje za > 0 jedinica za ASAS40).

[b] p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo

[c] p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo

Za binarne mjere ishoda rezultati su zasnovani na analizi u kojoj su nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora u kombinaciji s višestrukom imputacijom. Za kontinuirane mjere ishoda rezultati su zasnovani na srednjoj vrijednosti promjene od početnih vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata, pomoću modela miješanih učinaka za analizu ponovljenih mjerenja.

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

Bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na početne vrijednosti u poređenju s placebom prema indeksu BASFI u 14. sedmici.

Pacijenti liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno smanjenje ukupnih bolova u leđima i bolova u leđima noću u poređenju s placebom u 14. sedmici.

Pacijenti liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem, kao i sveukupno poboljšanje zdravstvenog stanja, izmjereno prema ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS, u poređenju s placebom u 14. sedmici.

Objektivna mjera upale

Znakovi upale procijenjeni su magnetnom rezonancom (MR) i izraženi kao promjena u odnosu na početni rezultat za sakroilijakalnih zglobova prema kanadskom konzorcijumu za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of* Canada, SPARCC*)*. U 14. sedmici

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

opaženo je značajno poboljšanje upalnih znakova sakroilijakalnih zglobova kod bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Efikasnost i sigurnost lijeka upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivali su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebom kontrolisana ispitivanja provedenom kod bolesnika starosti od 18 i više godina s aktivnim ankilozantnim spondilitisom na osnovu Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) ≥ 4 i ukupne ocjene bolesnikove procjene boli u leđima ≥ 4. Oba su ispitivanja imala dugoročni produžetak u trajanju do 2 godine.

SELECT-AXIS 1 je bilo placebom kontrolisano ispitivanje koje je trajalo 14 sedmica i provedeno kod 187 bolesnika s ankiloznantnim spondilitisom, koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje dva nesteroidna antiinflamatorna lijeka (NSAIL-a), koji ih ne podnose ili kojima su NSAIL-ovi kontraindicirani i nisu prethodno bili izloženi biološkim DMARD-ovima. Na početku ispitivanja bolesnici su imali simptome ankilozantnog spondilitisa u prosjeku 14,4 godine, a približno 16% bolesnika istovremeno je uzimalo ksDMARD. Bolesnici su dobijali lijek upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan ili placebo. U Sedmici 14, svi bolesnici randomizirani za primanje placeba su prebačeni na lijek upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji u Sedmici 14 postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40).

SELECT-AXIS 2 (AS) bilo je placebo kontrolisano ispitivanje u trajanju od 14 sedmica, sprovedeno na 420 bolesnika s ankilozantnim spolinditisom koji su ranije bili izloženi bDMARD-ovima (77,4% njih imalo je izostanak efikasnosti blokatora faktora tumorske nekroze (TNF) ili inhibitora interleukina 17 (IL-17i); 30,2% bolesnika nije podnosilo lijek; 12,9% njih ranije je već bilo izloženo, ali nisu imali nedostatak efikasnosti dva bDMARD-a). Na početku ispitivanja bolesnici su imali simptome ankilozantnog spolinditisa u prosjeku 12,8 godina, a otprilike 31% bolesnika istovremeno je uzimalo ksDMARD. Bolesnici su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput dnevno ili placebo. U 14. sedmici svi bolesnici randomizirani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji u 14. sedmici postigne odgovor 40 prema procjeni Međunarodnog društvu za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40,* ASAS40).

<u>*Klinički odgovor*</u>

U oba ispitivanja značajno veći udio bolesnika liječenih sa upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ASAS40 odgovor u odnosu na placebo u Sedmici 14 (Tabela 9). Brojčana razlika među liječenim grupama primjećena je od sedmice 2 za ispitivanje SELECT-AXIS 1 i od sedmice 4 za ispitivanje SELECT-AXIS 2 (AS) za ASAS40 .

Liječenje sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinih sastavnica ASAS-a (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, upala i funkcija) i drugih mjera aktivnosti bolesti, uključujući hsCRP, u Sedmici 14 u poređenju sa placebom.

Dokazana je efikasnost lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg bez obzira na procijenjene podgrupe, uključujući spol, početni indeks tjelesne mase, trajanje simptoma AS-a, početni hsCRP i raniju primjenu bDMARD-ova.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tablica 11: Klinički odgovor

Ispitivanje	**SELECT-AXIS 1 Bolesnici koji nisu prethodno primali bDMARD-ove**		**SELECT-AXIS 2 (AS) Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD-ove**	
Liječena grupa	**placebo**	**upadacitinib 15 mg**	**placebo**	**upadacitinib 15 mg**
N	94	93	209	211
ASAS40, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)[a, b]				
Sedmica 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)
Razlika od placeba (interval pouzdanosti od 95%)	26,1 (12,6; 39,5)[c]		26,4 (17,9; 34,9)[c]	
ASAS20, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)[a]				
Sedmica 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2)[e]	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8)[c]
ASAS djelimična remisija, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
Sedmica 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4)[c]	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7)[c]
BASDAI 50, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
Sedmica 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3)[d]	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8)[c]
Promjena od početnih vrijednosti ASDAS-CRP (interval pouzdanosti od 95%)				
Sedmica 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28)[c]	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39)[c]
ASDAS neaktivna bolest, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
Sedmica 14	0	16,1 (8,7, 23,6)[e]	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3)[c]
ASDAS niska aktivnost bolesti, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
Sedmica 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6)[f]	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8)[c]
ASDAS veliko poboljšanje, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
Sedmica 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8)[e]	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5)[e]

Kratice: ASAS20 (ili ASAS40) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 40%) prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa; ASDAS-CRP = Ocjena aktivnosti ankiloznog spondilitisa – C-reaktivni protein; BASDAI = Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozni spondilitis; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

[a] ASAS20 (ASAS40) odgovor definiše se kao poboljšanje za ≥ 20% (≥ 40%) i apsolutno poboljšanje od početnih vrijednosti za ≥ 1 (≥ 2) jedinicu/e (raspon 0 do 10) u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, funkcija i upala) i bez pogoršanja u potencijalnoj preostaloj domeni (definisano kao pogoršanje za ≥ 20% i ≥ 1 jedinice za ASAS20 ili definisano kao pogoršanje za > 0 jedinica za ASAS40).

[b] primarna mjera ishoda

[c] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo

[d] p-vrijednost kontrolisana za multiplicitet ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo

[e] poređenje koje nije kontrolisano za multiplicitet

[f] post-hoc analiza za SELECT-AXIS 1, nije kontrolisano za multiplicitet

Za binarne mjere ishoda rezultati iz Sedmice 14 zasnivaju se na analizi u kojoj su nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora. (SELECT-AXIS 1) i analizi u kojoj su nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora u kombinaciji s višestrukom imputacijom (SELECT-AXIS 2 [AS]). Za kontinuirane mjere ishoda rezultati iz Sedmice 14 zasnivaju se na srednjoj vrijednosti promjene od početnih vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata, s pomoću miješanih modela za analizu ponovljenih mjerenja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

U ispitivanju SELECT-AXIS 1 efikasnost je održana tokom 2 godine prema procjenama iz mjera ishoda prikazanih u tabeli 11.

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

U oba ispitivanja bolesnici liječeni sa upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na početne vrijednosti u poređenju sa placebom prema Bath funkcionalnom indeksu ankiloznog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*,BASFI) u Sedmici 14. Za ispitivanje SELECT-AXIS 1 poboljšanje indeksa BASFI održano je tokom 2 godine.

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su u Sedmici 14 značajno smanjenje ukupnih bolova u leđima i bolova u leđima tokom noći u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo.
U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su u Sedmici 14 značajno poboljšanje kvaliteta života povezane sa zdravljem, kao i sveukupno poboljšanje zdravstvenog stanja izmjereno prema ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS, u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo.

Entezitis
U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici s postojećim entezitisom (n=310) liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje postojećeg entezitisa u Sedmici 14 u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, na osnovu promjena u odnosu na početne vrijednosti prema Maastricht ocjeni entezitisa kod ankiloznog spondilitisa (engl. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES).

Spinalna mobilnost
U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajna poboljšanja u pogledu spinalne mobilnosti u 14. tjednu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, na temelju promjena u odnosu na početne vrijednosti prema Bath metrološkom indeksu ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI).

Objektivna mjera upale

Znaci upale procijenjeni su magnetskom rezonancom (MR) i izraženi su kao promjena u odnosu na početne vrijednosti prema SPARCC rezultatu za kičmu. U oba ispitivanja u Sedmici 14 primjećeno je značajno poboljšanje upalnih znakova u kičmi kod bolesnika liječenih sa upadacitinibom u dozi od 15 mg u poređenju sa placebom. U ispitivanju SELECT-AXIS 1, poboljšanje upale prema procjeni magnetskom rezonancom (MR) održano je tokom 2 godine.

Atopijski dermatitis

Efikasnost i sigurnost lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja faze 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 i AD UP) provedena u ukupno 2584 bolesnika (starosti od 12 i više godina). Lijek upadacitinib je procijenjen kod 344 adolescentnih i 2240 odraslih bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji nije adekvatno kontrolisan topikalnim lijekovima. Na početku ispitivanja bolesnici su morali imati sve od sljedećeg: rezultat ≥ 3 prema opštoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) (vIGA-AD) u ukupnoj procjeni AD (eritem, otvrdnuće/papulacija i curenje/stvaranje kraste) na rastućoj ljestvici težine bolesti od 0 do 4, rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) (kompozitni rezultat koji procjenjuje proširenost i težinu eritema, edema/papulacije, ogrebotina i lihenifikacije na 4 različita područja tijela), minimalna zahvaćenost tjelesne površine ≥ 10% i rezultat ≥ 4 za sedmični prosjek najgoreg pruritusa prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS).

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Bolesnici su u sva tri ispitivanja primali lijek upadacitinib jedanput na dan u dozi od 15 mg, 30 mg ili ekvivalentnu dozu placeba tokom 16 sedmica. U ispitivanju AD UP, bolesnici su također primali istovremeno topikalne kortikosteroide (TKS). Nakon završetka dvostruko slijepog perioda, bolesnici koji su prvobitno randomizirani za primanje lijeka upadacitinib trebali su nastaviti primati istu dozu do 260. sedmice. Bolesnici u grupi koja je primala placebo, ponovno su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg do 260. sedmice.

Početne značajke

U ispitivanjima monoterapije (MEASURE UP 1 i 2), 50,0% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 3 (umjeren), a 50,0% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 4 (težak). Početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 29,3, a početni sedmični prosječni NRS rezultat za najgori pruritus bio je 7,3. U ispitivanju s istovremenom primjenom TKS-a (AD UP), 47,1% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 3 (umjeren), a 52,9% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 4 (težak). Početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 29,7, a početni sedmični prosječni NRS rezultat za najgori pruritus bio je 7,2.

Klinički odgovor

Ispitivanja monoterapije (MEASURE UP 1 I MEASURE UP 2) i ispitivanje s istovremenom primjenom TKS-a (AD UP)

Značajno je veći udio bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg, u poređenju sa onima koji su primali placebo postigao odgovor vIGA-AD 0 ili 1, EASI 75 ili poboljšanje NRS rezultata za najgori pruritus za ≥ 4 boda u 16. sedmici. Postignuta su i brza poboljšanja čišćenja kože i svrbeža (vidjeti Tabelu 12).

Slika 1 prikazuje udio bolesnika koji su postigli odgovor EASI 75 i srednju vrijednost postotne promjene NRS rezultata za najgori pruritus od početka ispitivanja do 16. sedmice za MEASURE UP 1 i 2.

Tabela 12 Rezultati efikasnosti lijeka upadacitinib

Ispitivanje	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
Liječena grupa	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TKS	UPA 15 mg + TKS	UPA 30 mg + TKS
Broj ispitanika koji su randomizirani	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Mjere ishoda u 16. sedmici, % bolesnika s odgovorom (95% CI)									
vIGA-AD 0/1[a,b] (koprimarni)	8 (5,12)	48[d] (42,54)	62[d] (56,68)	5 (2,7)	39[d] (33,45)	52[d] (46,58)	11 (7,14)	40[d] (34,45)	59[d] (53,64)
EASI 75[a] (koprimarni)	16 (12,21)	70[d] (64,75)	80[d] (75,84)	13 (9,17)	60[d] (54,66)	73[d] (68,78)	26 (21,31)	65[d] (59,70)	77[d] (72,82)
EASI 90[a]	8 (5,11)	53[d] (47,59)	66[d] (60,71)	5 (3,8)	42[d] (37,48)	58[d] (53,64)	13 (9,17)	43[d] (37,48)	63[d] (58,69)
EASI 100[a]	2 (0,3)	17[d] (12,21)	27[d] (22,32)	1 (0,2)	14[d] (10,18)	19[d] (14,23)	1 (0,3)	12[e] (8,16)	23[d] (18,27)

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

NRS rezultat za najgori pruritus[c] *(poboljšanje od ≥ 4 boda)*	12 (8,16)	52[d] (46,58)	60[d] (54,66)	9 (6,13)	42[d] (36,48)	60[d] (54,65)	15 (11,19)	52[d] (46,58)	64[d] (58,69)
Mjere ishoda ranog nastupa poboljšanja, % bolesnika s odgovorom (95% CI)									
EASI 75[a] *(2. sedmica)*	4 (1,6)	38[d] (32,44)	47[d] (42,53)	4 (1,6)	33[d] (27,39)	44[d] (38,50)	7 (4,10)	31[d] (26,36)	44[d] (38,50)
NRS rezultat za najgori pruritus[c] *(poboljšanje od ≥ 4 boda u 1. sedmici)*[c,f]	0 (0,1)	15[d] (11,19)	20[d] (15,24)	1 (0,2)	7[d] (4,11)	16[d] (11,20)	3 (1,5)	12[d] (8,16)	19[d] (15,24)

Kratice: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo

Ispitanici liječeni lijekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci, navedeni su kao bolesnici bez odgovora na terapiju. Broj i postotak ispitanika koji su zbog liječenja lijekom za hitno ublažavanje simptoma navedeni kao bolesnici bez odgovora na terapiju za EASI 75 i vIGA-AD 0/1 u 16. sedmici, u grupama koje su primale placebo, upadacitinib 15 mg i upadacitinib 30 mg bili su 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) u MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) u MEASURE UP 2, i 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) u AD UP.

[a] Na osnovu broja randomiziranih ispitanika

[b] Bolesnik s odgovorom definisao se kao bolesnik s vIGA-AD rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) sa smanjenjem od ≥ 2 boda na ljestvici od 0 do 4 boda

[c] Rezultati prikazani u podgrupi bolesnika koji su ispunjavali uslove za procjenu (bolesnici s NRS rezultatom za najgori pruritus od ≥ 4 na početku)

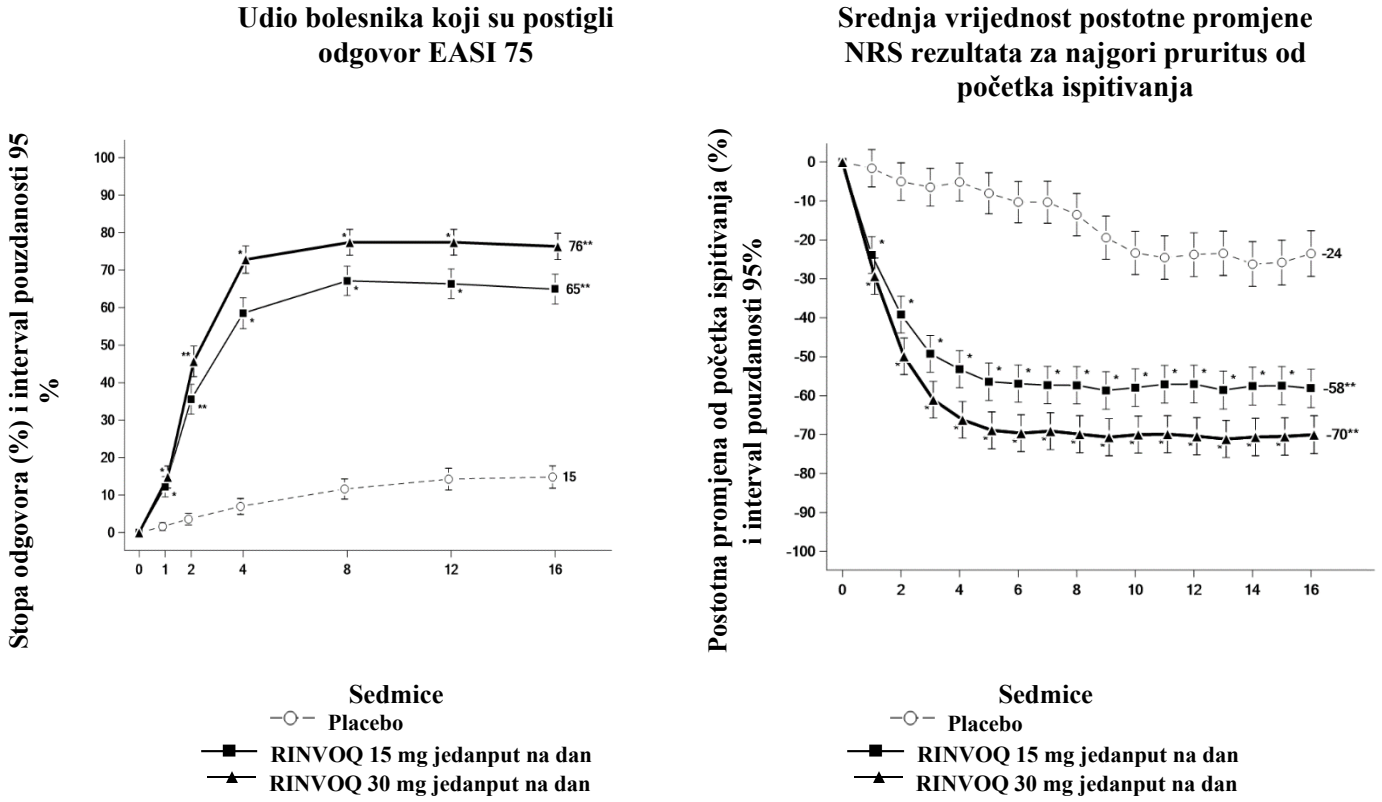
[d] Statistički značajno u odnosu na placebo s p-vrijednosti < 0,001

[e] p-vrijednost < 0,001 u odnosu na placebo, bez kontrole za multiplicitet

[f] Statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo uočena su već 1 dan nakon uvođenja upadacitiniba u dozi od 30 mg i 2 dana nakon uvođenja upadacitiniba u dozi od 15 mg u ispitivanjima MEASURE UP 1 i 2

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Slika 1: Udio bolesnika koji su postigli odgovor EASI 75 i srednja vrijednost postotne promjene NRS rezultata za najgori pruritus od početka ispitivanja za MEASURE UP 1 i MEASURE UP 2



*: p-vrijednost < 0,001 u odnosu na placebo, bez kontrole za multiplicitet
**: statistički značajno u odnosu na placebo s p-vrijednosti < 0,001

Terapijski efekti u podgrupama (tjelesna težina, starost, spol, rasa i prethodno sistemsko liječenje imunosupresivima) bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Rezultati u 16. sedmici održali su se do 52. sedmice kod bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg.

Kvalitet života/ishodi koje prijavljuju bolesnici

Tabela 13 Ishodi koje prijavljuju bolesnici, rezultati za upadacitinib u 16. sedmici

Ispitivanje	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**		
Liječena grupa	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Broj ispitanika koji su randomizirani	281	281	285	278	276	282
% bolesnika s odgovorom (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain *(poboljšanje od ≥ 4 boda)*[a]	15 (10,20)	54[e] (47,60)	63[e] (57,69)	13 (9,18)	49[e] (43,56)	65[e] (59,71)
ADerm-IS Sleep *(poboljšanje od*	13 (9,18)	55[e] (48,62)	66[e] (60,72)	12 (8,17)	50[e] (44,57)	62[e] (56,69)

Odobreno ALMBIH 18.3.2024.

≥ 12 bodova) [a,b]						
DLQI 0/1[c]	4 (2,7)	30[e] (25,36)	41[e] (35,47)	5 (2,7)	24[e] (19,29)	38[e] (32,44)
HADS za tjeskobu < 8 i HADS za depresiju < 8[d]	14 (8,20)	46[e] (37,54)	49[e] (41,57)	11 (6,17)	46[e] (38,54)	56[e] (48,64)

Kratice: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = indeks kvaliteta života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*); HADS = bolnička ljestvica za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
Ispitanici liječeni lijekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci navedeni su kao bolesnici bez odgovora na terapiju.
Navedene granične vrijednosti odgovaraju minimalnoj klinički značajnoj razlici (engl. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) i korištene su za određivanje odgovora.
[a] Rezultati prikazani u podgrupi bolesnika koji su ispunjavali uslove za procjenu (bolesnici s ocjenom > MCID na početku).
[b] ADerm-IS Sleep procjenjuje poteškoće s spavanjem, uticaj na san i buđenje noću zbog atopijskog dermatitisa.
[c] Rezultati prikazani u podgrupi bolesnika koji su ispunjavali uslove za procjenu (bolesnici s DLQI od > 1 na početku).
[d] Rezultati prikazani u podgrupi bolesnika koji su ispunjavali uslove za procjenu (bolesnici s HADS rezultatom za tjeskobu ≥ 8 ili HADS rezultatom za depresiju ≥ 8 na početku)
[e] Statistički značajno u odnosu na placebo s p-vrijednosti < 0,001

Ulcerozni kolitis

Efikasnost i sigurnost lijeka upadacitinib procijenjena je u tri multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana klinička ispitivanja faze 3: dva ponovljena ispitivanja indukcije, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) i UC-2 (U-ACCOMPLISH) te ispitivanje održavanja UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Aktivnost bolesti zasnivala se na prilagođenom Mayo rezultatu (engl. *adapted Mayo score*, aMS, Mayo sistem bodovanja isključujući globalnu procjenu ljekara), koji se kretao od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocijenjen od 0 (normalno) do 3 (najteže): podrezultat učestalosti stolice (engl. *stool frequency subscore,* SFS), podrezultat rektalnog krvarenja (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralno pregledan podrezultat endoskopije (engl. *endoscopy subscore*, ES).

Ispitivanja indukcije (UC-1 i UC-2)
U UC-1 i UC-2 ispitivanjima, 988 bolesnika (473 odnosno 515 bolesnika) randomizirano je na primanje upadacitiniba od 45 mg jedanput na dan ili placeba tokom 8 sedmica s omjerom raspodjele liječenja 2:1 i uključeno u analizu efikasnosti. Svi uključeni bolesnici imali su umjereno do teško aktivni ulcerozni kolitis definisan kao aMS od 5 do 9 s ES od 2 ili 3 i pokazali su neuspjeh prethodnog liječenja uključujući neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili netoleranciju na prethodno konvencionalno i/ili biološko liječenje. Prethodni neuspjeh liječenja najmanje 1 biološkim lijekom (prethodni biološki neuspjeh) uočen je u 52% (246/473) odnosno 51% (262/515) bolesnika. Prethodni neuspjeh liječenja konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkim lijekovima (bez prethodnog biološkog neuspjeha) uočen je u 48% (227/473) odnosno 49% (253/515) bolesnika.

Na početku ispitivanja u UC-1 i UC-2, 39% odnosno 37% bolesnika primalo je kortikosteroide, 1,1% odnosno 0,6% bolesnika primalo je metotreksat, a 68% odnosno 69% bolesnika primalo je aminosalicilate. Tokom ispitivanja nije bila dopuštena istovremena primjena tiopurina. Aktivnost bolesti bolesnika bila je umjerena (aMS ≥ 5, ≤ 7) u 61% odnosno 60% bolesnika i teška (aMS > 7) u 39% odnosno 40% bolesnika.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija po aMS-u u 8. sedmici. Tabela 14 prikazuje primarne i ključne sekundarne mjere ishoda uključujući klinički odgovor, liječenje sluznice, histološko-endoskopsko zarastanje sluznice i duboko zarastanje sluznice.

Tabela 14. Udio bolesnika koji su postigli primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u 8. sedmici u ispitivanjima indukcije UC-1 i UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			**UC-2 (U-ACCOMPLISH)**		
Mjera ishoda	**PBO N=154**	**UPA 45 mg N=319**	**Razlika u liječenju (95% CI)**	**PBO N=174**	**UPA 45 mg N=341**	**Razlika u liječenju (95% CI)**
Klinička remisija[a]	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Klinički odgovor[b]	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Liječenje sluznice[c]	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Histološko-endoskopsko zarastanje sluznice[d]	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Duboko zarastanje sluznice[e]	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Mjera ishoda	**PBO N=154**	**UPA 45 mg N=319**	**Razlika u liječenju (95% CI)**	**PBO N=174**	**UPA 45 mg N=341**	**Razlika u liječenju (95% CI)**

Kratice: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS= prilagođeni Mayo rezultat, zasnovan na Mayo sistemu bodovanja (isključujući globalnu procjenu ljekara), koji se kretao od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocijenjen od 0 (normalno) do 3 (najteže): podrezultat učestalosti stolice (engl. *stool frequency subscore*, SFS), podrezultat rektalnog krvarenja (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralno pregledan podrezultat endoskopije (engl. *endoscopy subscore*, ES).
[+]Broj bolesnika s „prethodnim biološkim neuspjehom" u UC-1 i UC-2 je 78 i 89 u grupi koja je primala placebo odnosno 168 i 173 u grupi koja je primala lijek upadacitinib od 45 mg; broj bolesnika „bez prethodnog biološkog neuspjeha" u UC-1 i UC-2 je 76 i 85 u grupi koja je primala placebo, odnosno 151 i 168 u grupi koja je primala lijek upadacitinib od 45 mg.
[*]p <0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)
[a] Po aMS-u: SFS≤ 1 i ne veći od početne vrijednosti, RBS = 0, ES ≤ 1 bez lomljivosti
[b] Po aMS-u: smanjenje ≥ 2 boda i ≥ 30% od početne vrijednosti i smanjenje RBS-a ≥ 1 od početne vrijednosti ili apsolutnog RBS-a ≤ 1.
[c] ES ≤ 1 bez lomljivosti
[d] ES ≤ 1 bez lomljivosti i rezultat Geboes ≤ 3.1 (što ukazuje na infiltraciju neutrofila u < 5% kripti, bez destrukcije kripti i bez erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva.)
[e] ES = 0, rezultat Geboes < 2 (što ukazuje da nema neutrofila u kriptama ili lamini propriji i nema povećanja eozinofila, nema destrukcije kripti i nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva)

Aktivnost i simptomi bolesti
Djelimično prilagođeni rezultat Mayo (engl. *partial adapted Mayo score*, paMS) sastoji se od SFS-a i RBS-a. Simptomatski odgovor po paMS-u definiše se kao smanjenje od ≥ 1 boda i ≥ 30% od početne vrijednosti i smanjenje RBS-a ≥ 1 ili apsolutnog RBS-a ≤ 1. Statistički značajno poboljšanje u poređenju s placebom po paMS-u uočeno je već u 2. sedmici (UC-1: 60,1% naspram 27,3% i u UC-2: 63,3% naspram 25,9%).

Produžena indukcija
Ukupno 125 bolesnika u UC-1 i UC-2 koji nisu postigli klinički odgovor nakon 8 sedmica liječenja sa lijekom upadacitinib od 45 mg jedanput na dan ušlo je u 8-sedmični otvoreni produženi period indukcije. Nakon dodatnih 8 sedmica (ukupno 16 sedmica) liječenja sa lijekom upadacitinib od 45 mg jedanput na dan, 48,3% bolesnika postiglo je klinički odgovor po aMS-u. Među bolesnicima koji su odgovorili na 16-sedmično liječenje sa lijekom upadacitinib od 45 mg jedanput na dan, 35,7% i 66,7% bolesnika zadržalo je klinički odgovor po aMS-u, a 19,0% i 33,3% bolesnika postiglo je kliničku remisiju po aMS-u u 52. sedmici uz liječenje održavanja sa lijekom upadacitinib od 15 mg odnosno 30 mg jedanput na dan.

Ispitivanje održavanja (UC-3)
Analiza efikasnosti za UC-3 procijenjena kod 451 bolesnika koji su postigli klinički odgovor po aMS-u uz 8- sedmično indukcijsko liječenje sa lijekom upadacitinib od 45 mg jedanput na dan. Bolesnici su randomizirani za primanje lijeka upadacitiniba od 15 mg, 30 mg ili placeba jedanput na dan do 52 sedmice.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija po aMS-u u 52. sedmice. Tabela 15 prikazuje ključne sekundarne mjere ishoda uključujući održavanje kliničke remisije, kliničku remisiju bez kortikosteroida, cijeljenje sluznice, histološko-endoskopsko zacjeljivanje sluznice i duboko zacjeljivanje sluznice.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tabela 15. Udio bolesnika koji su postigli primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u 52. sedmici u ispitivanju održavanja UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Razlika u liječenju 15 mg naspram PBO (95% CI)	Razlika u liječenju 30 mg naspram PBO (95% CI)
Klinička remisija[a]	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Održavanje kliničke remisije[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)
Prethodni biološki neuspjeh	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Klinička remisija bez kortikosteroida[c]	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Prethodni biološki neuspjeh	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Zarastanje sluznice[d]	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Histološko-endoskopsko zarastanje sluznice[e]	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Duboko zarastanje sluznice[f]	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Prethodni biološki neuspjeh[+]	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha[+]	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Kratice: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS= prilagođeni Mayo rezultat, zasnovan na Mayo sistemu bodovanja (isključujući globalnu procjenu ljekara), koji se kretao od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocijenjen od 0 (normalno) do 3 (najteže): podrezultat učestalosti stolice (SFS), podrezultat rektalnog krvarenja (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralno pregledan podrezultat endoskopije (engl. *endoscopy subscore*, ES).

[+]Broj bolesnika s „prethodnim biološkim neuspjehom“ je 81, 71 i 73 u grupi koja je primala placebo, lijek upadacitinib od 15 mg odnosno 30 mg. Broj bolesnika „bez prethodnog biološkog neuspjeha“ je 68, 77 i 81 u grupi koja je primala placebo, upadacitinib od 15 mg odnosno 30 mg.

* p <0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

[a] Po aMS-u: SFS≤ 1 i ne veći od početne vrijednosti, RBS = 0, ES ≤ 1 bez lomljivosti

[b] Klinička remisija po aMS-u u 52. sedmici među bolesnicima koji su postigli kliničku remisiju na kraju indukcijskog liječenja.

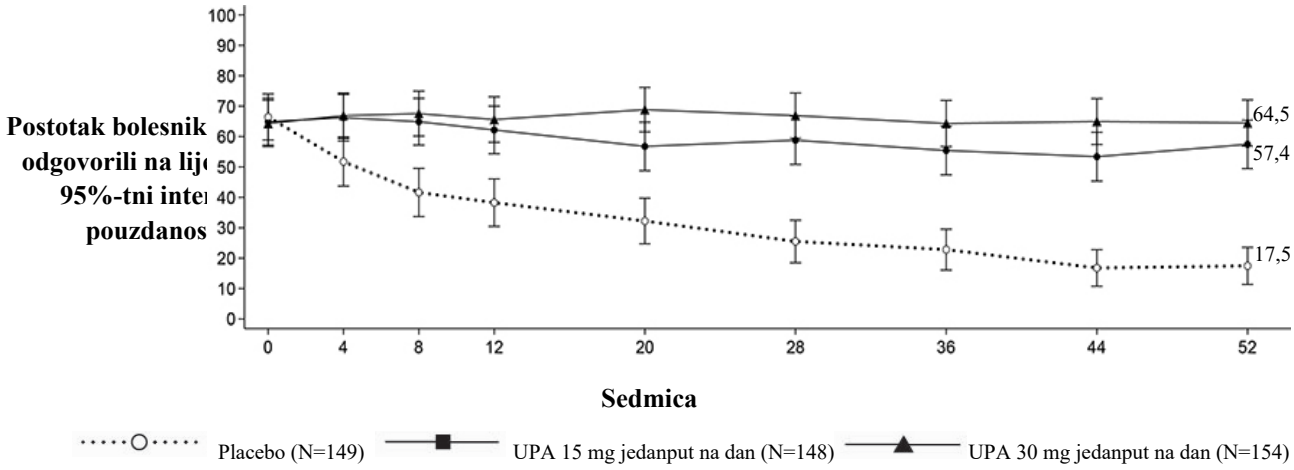
[c] Klinička remisija po aMS-u u 52. sedmici i bez kortikosteroida ≥ 90 dana neposredno prije 52. sedmice među bolesnicima koji su postigli kliničku remisiju na kraju indukcijskog liječenja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

[d] ES ≤ 1 bez lomljivosti
[e] ES ≤ 1 bez lomljivosti i rezultat Geboes ≤ 3,1 (što ukazuje na infiltraciju neutrofila u < 5% kripti, bez destrukcije kripti i bez erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva.)
[f] ES = 0, rezultat Geboes < 2 (što ukazuje da nema neutrofila u kriptama ili lamini propriji i nema povećanja eozinofila, nema destrukcije kripti i nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva).

Simptomi bolesti
Simptomatska remisija po paMS-u, definisana kao SFS ≤ 1 i RBS = 0, postignuta je tokom vremena do 52. sedmice u više bolesnika liječenih kako s lijekom upadacitinib od 15 mg tako i s 30 mg jedanput na dan u poređenju s placebom (Slika 2).

Slika 2 Udio bolesnika sa simptomatskom remisijom po djelimično prilagođenom rezultatu Mayo tokom vremena u ispitivanju održavanja UC-3



Endoskopska procjena

Endoskopska remisija (normalizacija endoskopskog izgleda sluznice) definisana je kao ES od 0. u 8. sedmici, značajno veći udio bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan u poređenju s placebom postigao je endoskopsku remisiju (UC-1: 13,7% naspram 1,3%, UC-2: 18,2% naspram 1,7%). U UC-3, značajno veći udio bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib od 15 mg i 30 mg jedanput na dan u poređenju sa placebom postigao je endoskopsku remisiju u 52. sedmici (24,2% i 25,9% naspram 5,6%). Održavanje zarastanja sluznice u 52. sedmice (ES ≤ 1 bez lomljivosti) uočeno je u značajno većem udjelu bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib od 15 mg i 30 mg jedanput na dan u poređenju sa placebom (61,6% i 69,5% naspram 19,2%) među bolesnicima koji su postigli zarastanje sluznice na kraju indukcije.

Kvalitet života

Bolesnici liječeni sa lijekom upadacitinib u poređenju s placebom pokazali su znatno veće i klinički značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem mjereno ukupnim rezultatom upitnika za procjenu kvaliteta života bolesnika s upalnom bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire,* IBDQ). Uočena su poboljšanja u rezultatima sve 4 domena: sistemski simptomi (uključujući umor), socijalno funkcionisanje, emocionalno funkcionisanje i simptomi probavnog sistema (uključujući bol u abdomenu i hitnost pražnjenja crijeva). Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 8. sedmici u odnosu na početnu vrijednost s lijekom upadacitinib od 45 mg jedanput na dan u poređenju s placebom bile su 55,3 i 21,7 u UC-1 odnosno 52,2 i 21,1 u UC-2. Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 52. sedmici u odnosu na početnu vrijednost bile su 49,2; 58,9 i 17,9 kod bolesnika liječenih sa lijekom upadacitinib od 15 mg, 30 mg jedanput na dan odnosno placebom.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Crohnova bolest

Efikasnost i sigurnost upadacitiniba procijenjene su u tri multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja faze 3; dva su bila ispitivanja indukcijskog liječenja, CD-1 (U-EXCEED) i CD-2 (U-EXCEL), a nakon njih je slijedilo 52-sedmično ispitivanje terapije održavanja i dugotrajni produžetak ispitivanja CD-3 (U-ENDURE). Koprimarne mjere ishoda bile su klinička remisija i endoskopski odgovor u 12. sedmici u ispitivanjima CD-1 i CD-2 te u 52. sedmici u ispitivanju CD-3.

Uključeni bolesnici su bili starosti od 18 do 75 godina, s umjereno do teško-aktivnom Crohnovom bolešću (CD), definisanom kao prosječna dnevna učestalost vrlo mekih ili tekućih stolica (engl. *stool frequency*, SF) ≥ 4 i/ili prosječan dnevni rezultat ocjene bolova u abdomenu (engl. *abdominal pain score*, APS) ≥ 2 i centralno procijenjen jednostavan endoskopski indeks (engl. *Simple Endoscopic Score*, SES) za Crohnovu bolest SES-CD ≥ 6 ili ≥ 4 ako bolest zahvata samo ileus, isključujući komponentu prisustva strikture. Bolesnici sa simptomatskim crijevnim strikturama bili su isključeni iz ispitivanja Crohnove bolesti.

Ispitivanja indukcijskog liječenja (CD-1 i CD-2)

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, 1021 bolesnik (495 odnosno 526 bolesnika) randomiziran je u omjeru 2:1 u grupe koje su tokom 12 sedmica primale upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan ili placebo.

U ispitivanju CD-1 svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili liječenje jednom ili više bioloških terapija (prethodni biološki neuspjeh). Od tih je bolesnika 61% (301/495) imalo neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili dvije ili više bioloških terapija.

U ispitivanju CD-2, 45% (239/526) bolesnika imalo je neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili liječenje jednom ili više bioloških terapija (prethodni biološki neuspjeh), a 55% (287/526) bolesnika imalo je neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili liječenje konvencionalnim terapijama, ali ne i biološkim terapijama (bez prethodnog biološkog neuspjeha).

Na početku ispitivanja CD-1 i CD-2, 34% odnosno 36% bolesnika primalo je kortikosteroide, 7% odnosno 3% imunomodulatore, a 15% odnosno 25% bolesnika primalo je aminosalicilate.

U oba ispitivanja, bolesnici koji su na početku primali kortikosteroide počeli su od 4. sedmice s režimom postupnog smanjenja kortikosteroida.

Oba ispitivanja uključivala su 12-sedmični period produženog liječenja upadacitinibom u dozi od 30 mg jedanput na dan za one bolesnike koji su primali upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan, ali u 12. sedmici nisu postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS (smanjenje prosječne dnevne učestalosti vrlo mekih ili tekućih stolica za ≥ 30% i/ili smanjenje prosječnog dnevnog rezultata APS-a za ≥ 30%, pri čemu nijedna vrijednost nije veća od one na početku ispitivanja).

Klinička aktivnost bolesti i simptomi

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg postigao je u 12. sedmici kliničku remisiju, kao koprimarnu mjeru ishoda u poređenju s placebom (tabela 16). Efikasnost je nastupila brzo i postignuta je već u 2. sedmici (tabela 16).

U oba je ispitivanja kod bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg, u poređenju sa onima koji su primali placebo, zabilježeno značajno veće poboljšanje u parametru umora izmjereno upitnikom FACIT-F u 12. sedmici u odnosu na početak ispitivanja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Endoskopska procjena

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg postigao je u 12. sedmici endoskopski odgovor kao koprimarnu mjeru ishoda u poređenju s placebom (tabela 16). U ispitivanjima CD-1 i CD-2, veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg (14% odnosno 19%) postigao je indeks SES-CD 0 – 2 u poređenju sa placebom (0% odnosno 5%).

Tabela 16 Udio bolesnika koji su postigli primarne i dodatne mjere ishoda efikasnosti u ispitivanjima indukcijskog liječenja CD-1 i CD-2

Ispitivanje	**CD-1 (U-EXCEED)**			**CD-2 (U-EXCEL)**		
Liječena grupa	**PBO N = 171**	**UPA 45 mg N = 324**	**Razlika u liječenju (95% CI)**	**PBO N = 176**	**UPA 45 mg N = 350**	**Razlika u liječenju (95% CI)**
Koprimarne mjere ishoda u 12. sedmici						
Klinička remisija[a]	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Prethodni biološki neuspjeh				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha				N = 98 29%	N = 189 54%	26% (14; 37)
Endoskopski odgovor[b]	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Prethodni biološki neuspjeh				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19; 39)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25; 46)
Dodatne mjere ishoda u 12. tjednu						
Klinička remisija prema CDAI[c]	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Klinički odgovor (CR-100)[d]	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida[a,e]	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19; 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22; 44)*
Endoskopska remisija[f]	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Zarastanje sluznice[g]	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13; 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14; 25)***
Mjere ishoda s ranim nastupom						
Klinička remisija u 4. sedmici[a]	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 u 2. sedmici[d]	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**

Kratice: PBO = placebo, UPA = upadacitinib
* p < 0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)
** p < 0,01, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)
*** Nominalna p-vrijednost za poređenje UPA u odnosu na PBO < 0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI).
[a] Prosječni dnevni SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0, s time da nijedna vrijednost nije veća od one na početku ispitivanja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

[b] Smanjenje SES-CD > 50% u odnosu na početak ispitivanja indukcijskog liječenja (ili smanjenje za najmanje 2 boda kod bolesnika kod kojih je na početku ispitivanja indukcijskog liječenja SES-CD iznosio 4.
[c] CDAI < 150
[d] Smanjenje vrijednosti CDAI za najmanje 100 bodova u odnosu na početak ispitivanja
[e] Prestanak primjene steroida i postizanje kliničke remisije kod bolesnika koji su na početku ispitivanja primali steroide.
[f] SES-CD ≤ 4 i smanjenje za najmanje 2 boda u odnosu na vrijednosti na početku ispitivanja i nijedna individualna varijabla nema podrezultat > 1 SES-CD podrezultat za površinske ulceracije 0 kod bolesnika kod kojih je na početku ispitivanja taj podrezultat bio ≥ 1.

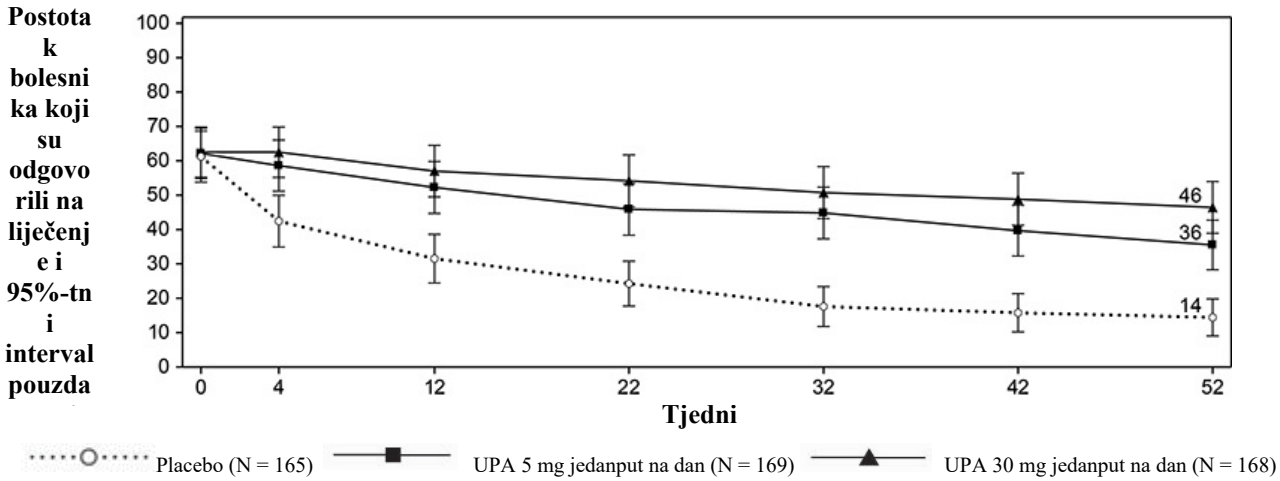
Ispitivanje terapije održavanja (CD-3)

Analiza djelotvornosti u ispitivanju CD-3 provedena je kod 502 bolesnika koji su u 12-sedmičnom indukcijskom liječenju upadacitinibom u dozi od 45 mg jedanput na dan postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS. Bolesnici su bili ponovo randomizirani u grupe koje su tokom 52 sedmice primale ili terapiju održavanja upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan ili placebo.

Klinička aktivnost bolesti i simptomi

Značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg postigao je u 52. sedmici kliničku remisiju kao koprimarnu mjeru ishoda u odnosu na placebo (slika 3, tabela 17).

Slika 3 Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u ispitivanju terapije održavanja CD-3



Kod bolesnika koji su primali upadacitinib 30 mg, u 52. sedmici je u poređenju s placebom zabilježeno značajno veće poboljšanje u procjeni umora mjereno s FACIT-F u odnosu na početak ispitivanja.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Tabela 17 Udio bolesnika koji su u ispitivanju terapije održavanja CD-3 postigli primarne i dodatne mjere ishoda efikasnosti u 52. sedmici

Liječena grupa	**PBO[+] N = 165**	**UPA 15 mg N = 169**	**UPA 30 mg N = 168**	**Razlika u liječenju 15 mg u odnosu na PBO (95% CI)**	**Razlika u liječenju 30 mg u odnosu na PBO (95% CI)**
Koprimarne mjere ishoda					
Klinička remisija[a]	14%	36%	46%	22% (14; 30)[*]	32% (23; 40)[*]
Prethodni biološki neuspjeh	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 39 33%	N = 45 44%	N = 41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Endoskopski odgovor[b]	7%	28%	40%	21% (14; 28)[*]	34% (26; 41)[*]
Prethodni biološki neuspjeh	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Dodatne mjere ishoda					
Klinička remisija prema CDAI[c]	15%	37%	48%	24% (15; 32)[*]	33% (24; 42)[*]
Klinički odgovor (CR-100)[d]	15%	41%	51%	27% (18; 36)[*]	36% (28; 45)[*]
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida[a,e]	14%	35%	45%	21% (13; 30)[*]	30% (21; 39)[*]
Održavanje kliničke remisije[a, f]	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20; 44)[*]	40% (28; 52)[*]
Endoskopska remisija[g]	5%	19%	29%	14% (8; 21)[*]	24% (16; 31)[*]
Zarastanje sluznice[h]	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4; 16)[***]	21% (14; 27)[***]
Duboka remisija[a, i]	4%	14%	23%	10% (4; 16)[**]	18% (11; 25)[*]

Kratice: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

[+] Grupu koja je je primala placebo činili su bolesnici koji su na kraju ispitivanja indukcijskog liječenja uz primjenu upadacitiniba u dozi od 45 mg postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS i koji su na početku kliničkog ispitivanja terapije održavanja randomizirani u grupu koja je primala placebo.

[*] $p < 0,001$, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

[**] $p < 0,01$, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

[***] Nominalna p-vrijednost < 0,001 za poređenje UPA u odnosu na PBO, prilagođena razlika u liječenju (95% CI).

[a] Prosječni dnevni SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0, s tim da nijedna vrijednost nije veća od one na početku ispitivanja.

[b] Smanjenje indeksa SES-CD > 50% u odnosu na početak ispitivanja indukcijskog liječenja (ili smanjenje za najmanje 2 boda kod bolesnika kod kojih je na početku ispitivanja indukcijskog liječenja SES-CD iznosio 4).

[c] CDAI < 150

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

[d] Smanjenje CDAI ≥ 100 bodova u odnosu na početak ispitivanja
[e] Bez primjene kortikosteroida 90 dana prije 52. sedmice i postignuta klinička remisija. U podgrupi bolesnika koji su na početku indukcijskog liječenja primali kortikosteroide 38% (N = 63) iz grupe liječene upadacitinibom u dozi od 15 mg, 38% (N = 63) iz grupe liječene upadacitinibom u dozi od 30 mg i 5% (N = 61) iz grupe koja je primala placebo nisu uzimali kortikosteroide 90 dana prije 52. sedmice i bili su u kliničkoj remisiji.
[f] Definisano kao postizanje kliničke remisije u 52. sedmici kod bolesnika koji su postigli kliničku remisiju pri uključenju u ispitivanje terapije održavanja.
[g] SES-CD ≤ 4 i smanjenje za najmanje 2 boda u odnosu na vrijednosti na početku ispitivanja i nijedna individualna varijabla nema podrezultat > 1
[h] SES-CD podrezultat za površinske ulceracije 0 kod bolesnika kod kojih je na početku ispitivanja taj podrezultat bio ≥ 1.
[i] Klinička remisija i endoskopska remisija

Bolesnici kod kojih u ispitivanjima CD-1 i CD-2 prema rezultatu SF/APS nije postignut klinički odgovor na indukcijsko liječenje upadacitinibom u 12. sedmici (122 bolesnika), primali su upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput dnevno dodatnih 12 sedmica. Od tih je bolesnika 53% postiglo klinički odgovor u 24. sedmici. Od bolesnika kod kojih je u razdoblju produženog liječenja postignut odgovor i koji su nastavili primati terapiju održavanja upadacitinibom u dozi od 30 mg, 25% bolesnika postiglo je kliničku remisiju, a 22% endoskopski odgovor u 52. sedmici.

Endoskopska procjena

U ispitivanju CD-3, značajno je veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg postigao endoskopski odgovor kao koprimarnu mjeru ishoda u 52. sedmici u odnosu s placebom (tabela 17). Osim endoskopskih mjera ishoda prikazanih u tabeli 17, veći je udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg (11% odnosno 21%) postigao SES-CD 0 – 2 u poređenju s placebom (3%) u 52. sedmici. Od bolesnika koji su na početku ispitivanja uzimali steroide, endoskopska remisija bez primjene kortikosteroida postignuta je u 52. sedmici u većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg (17% odnosno 25%) u poređenju s placebom (3%).

Povlačenje ekstraintestinalnih manifestacija

Povlačenje ekstraintestinalnih manifestacija uočeno je u većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg (25%) i u značajno većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 30 mg (36%) u poređenju s placebom (15%) u 52. sedmici.

Terapija za hitno ublažavanje simptoma

U ispitivanju CD-3, bolesnici kod kojih odgovor nije bio odgovarajući ili se izgubio tokom terapije održavanja bili su prikladni za primjenu upadacitiniba u dozi od 30 mg kao terapije za hitno ublažavanje simptoma. Od bolesnika randomiziranih u grupu liječenu upadacitinibom u dozi od 15 mg koji su primali dozu upadacitiniba od 30 mg kao terapiju za ublažavanje simptoma najmanje 12 sedmica, 84% (76/90) bolesnika postiglo je klinički odgovor prema rezultatu SF/APS, a 48% (43/90) kliničku remisiju 12 sedmica nakon započete terapije za hitno ublažavanje simptoma.

Ishodi za kvalitet života povezani sa zdravljem

Bolesnici liječeni upadacitinibom pokazali su u poređenju s placebom veće poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQOL, engl. *health-related quality of life*), mjerene ukupnim rezultatom IBDQ. Poboljšanja su zabilježena u rezultatima sve 4 domene: sistemski simptomi (uključujući umor) i crijevni simptomi (uključujući bol u abdomenu i hitnost pražnjenja crijeva), kao i društveno i emocionalno funkcionisanje. Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 12. sedmici u odnosu

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

na početak ispitivanja iznosile su uz upadacitinib od 45 mg jedanput na dan u poređenju s placebom 46,0 odnosno 21,6 u ispitivanju CD-1 i 46,3 odnosno 24,4 u ispitivanju CD-2. Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 52. sedmici u odnosu na početnu vrijednost iznosile su 59,3 i 64,5 kod bolesnika liječenih upadacitinibom od 15 mg odnosno 30 mg jedanput na dan i 46,4 kod bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 344 adolescenta starosti od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom randomizirano je u tri ispitivanja faze 3 za primanje upadacitiniba u dozi od 15 mg (N = 114) ili 30 mg (N = 114) ili odgovarajućeg placeba (N = 116) u monoterapiji ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima. Efikasnost je bila dosljedna između adolescenata i odraslih. Sigurnosni profil kod adolescenata bio je generalno sličan onome kod odraslih, s povećanjima zavisnim o dozi u stopi nekih nuspojava, uključujući neutropeniju i herpes zoster. Za obje doze stopa neutropenije bila je blago povećana kod adolescenata u odnosu na odrasle. Stopa herpes zostera u adolescenata pri dozi od 30 mg bila je uporediva s onom u odraslih. Sigurnost i efikasnost doze od 30 mg u adolescenata još se ispituju.

Tabela 18. Rezultati efikasnosti lijeka upadacitinib kod adolescenata u 16. sedmici

Ispitivanje	**MEASURE UP 1**		**MEASURE UP 2**		**AD UP**	
Liječena grupa	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TKS	UPA 15 mg + TKS
Broj adolescentnih ispitanika koji su randomizirani	40	42	36	33	40	39
% bolesnika s odgovorom (95% CI)						
vIGA-AD 0/1 [a,b]	8 (0;16)	38 (23;53)	3 (0;8)	42 (26;59)	8 (0;16)	31 (16;45)
EASI 75[a]	8 (0;17)	71 (58;85)	14 (3;25)	67 (51;83)	30 (16;44)	56 (41;72)
NRS rezultat za najgori pruritus[c] *(poboljšanje od ≥ 4 boda)*	15 (4;27)	45 (30;60)	3 (0;8)	33 (16;50)	13 (2;24)	42 (26;58)

Kratice: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo
Ispitanici liječeni sa lijekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci navedeni su kao bolesnici bez odgovora na terapiju.
[a] Na osnovu broja randomiziranih ispitanika
[b] Bolesnik s odgovorom definisao se kao bolesnik s vIGA-AD rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) sa smanjenjem od ≥ 2 boda na ljestvici od 0 do 4 boda.
[c] Rezultati prikazani u podgrupi bolesnika koji su ispunjavali uslove za procjenu (bolesnici s NRS rezultatom za najgori pruritus od ≥ 4 na početku).

Evropska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RINVOQ u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za liječenje hroničnog idiopatskog artritisa (uključujući reumatoidni artritis, psorijatični artritis, spondiloartritis i juvenilni idiopatski artritis) atopijskog dermatitisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Plazmatska izloženost lijeku upadacitinib proporcionalna je dozi unutar terapijskog raspona doza. Plazmatske koncentracije postižu stanje dinamičke ravnoteže unutar 4 dana, uz minimalnu akumulaciju lijeka nakon višestruke primjene doza jedanput na dan.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene formulacije s produženim oslobađanjem lijek upadacitinib se apsorbira uz medijan T_{max} od 2 - 4 sata. Primjena lijeka upadacitiniba uz obrok s visokim udjelom masnoća nije imala klinički značajnog efekta na izloženost upadacitinibu (porast vrijednosti AUC-a za 29%, a C_{max} za 39% do 60%). U kliničkim se ispitivanjima lijek upadacitinib primjenjivao neovisno o obrocima (vidjeti dio 4.2). *In vitro* je lijek upadacitinib supstrat efluksnih prenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribucija

Približno 52% lijeka upadacitinib se vezuje za proteine u plazmi. Lijek upadacitinib se u sličnoj mjeri vezuje za plazmatske i krvne ćelije, što pokazuje omjer koncentracije lijeka u krvi i plazmi od 1,0.

Metabolizam

U metabolizmu lijeka upadacitinib posreduje CYP3A4, uz moguć manji doprinos CYP2D6. Farmakološka aktivnost lijeka upadacitinib pripisuje se ishodišnoj molekuli. U ispitivanju radioaktivno označenog lijeka upadacitinib kod ljudi, nepromijenjen lijek je činio 79% ukupne radioaktivnosti u plazmi, dok je njegov glavni metabolit (proizvod monooksidacije, nakon koje slijedi glukuronidacija) činio 13% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Nije utvrđen nijedan aktivni metabolit lijeka upadacitinib.

Eliminacija

Nakon primjene jedne doze rastvora [^{14}C]-upadacitiniba s trenutnim oslobađanjem, lijek se pretežno izlučio u obliku neizmijenjenog krajnjeg spoja kroz mokraću (24%) i feces (38%). Približno 34% doze lijeka upadacitinib izlučilo se u obliku metabolita. Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije lijeka upadacitinib kretala se u rasponu od 9 do 14 sati.

<u>Posebne populacije</u>

<u>Oštećenje funkcije bubrega</u>

U poređenju s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, AUC lijeka upadacitinib bio je 18%, 33%, odnosno 44% veći kod onih s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije: 60 - 89 ml/min/1,73 m^2), umjerenim (procijenjena brzina glomerularne filtracije: 30 - 59 ml/min/1,73 m^2) odnosno teškim (procijenjena brzina glomerularne filtracije: 15 - 29 ml/min/1,73 m^2) oštećenjem bubrežne funkcije.

C_{max} upadacitiniba bio je sličan kod ispitanika s normalnom i onih s oštećenom bubrežnom funkcijom. Blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije nema klinički značajan uticaj na izloženost upadacitinibu (vidjeti dio 4.2.).

<u>Oštećenje funkcije jetre</u>

Blago (Child-Pugh stadij A) i umjereno (Child-Pugh stadij B) oštećenje jetrene funkcije nemaju klinički značajnog efekta na izloženost lijeku upadacitinib. U poređenju s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, AUC lijeka upadacitinib je bio 28% odnosno 24% veći kod onih s blagim

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

odnosno umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U poređenju s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, C_{max} upadacitiniba bio je nepromijenjen kod onih s blagim oštećenjem jetrene funkcije te 43% veći kod onih s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Lijek upadacitinib se nije ispitivao kod bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka upadacitinib još nije ocijenjena kod pedijatrijskih bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom i , ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika lijeka upadacitinib i koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže slične su za odrasle i adolescente starsoti od 12 do 17 godina s atopijskim dermatitisom. Doziranje kod adolescentnih bolesnika tjelesne težine od 30 kg do < 40 kg određeno je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije.

Farmakokinetika lijeka upadacitinib kod pedijatrijskih bolesnika (< 12 godina) s atopijskim dermatitisom nije utvrđena.

Intrinzični faktori

Dob, spol, tjelesna težina, rasa i etničko porijeklo nisu imali klinički značajnog efekta na izloženost lijeku upadacitinib. Farmakokinetika upadacitiniba dosljedna je među bolesnicima s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na Sprague-Dawley štakorima lijek upadacitinib nije imao kancerogeni efekat pri izloženosti koja je kod mužjaka bila približno 4, a kod ženki približno 10 puta veća od one koja se postiže kliničkom dozom od 15 mg, 2 odnosno 5 puta veća od one koja se postiže kliničkom dozom od 30 mg te 1,7 odnosno 4 puta veća od one koja se postiže kliničkom dozom od 45 mg (na osnovu AUC-a). Lijek upadacitinib nije bio kancerogen ni u 26-sedmičnom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic miševima.

Lijek upadacitinib nije bio mutagen ni genotoksičan prema rezultatima testova na genske mutacije i hromozomske aberacije *in vitro* i *in vivo*.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja lijek upadacitinib nije uticao na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri izloženosti do približno 17 i 34 puta većim od maksimalne preporučene dnevne doze u ljudi od 45 mg, na osnovu AUC-a. U ovom su ispitivanju plodnosti na štakorima zapažena o dozi ovisna povećanja stope resorpcije ploda povezane s gubitkom ploda nakon implantacije, koja su pripisana razvojnoj toksičnosti/teratogenim efektima upadacitiniba. Nisu primjećeni štetni efekti kod izloženosti ispod kliničke izloženosti (na osnovu AUC-a). Gubici nakon implantacije primjećeni su pri izloženosti 9 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi kod ljudi od 45 mg (na osnovu AUC-a).

U ispitivanjima razvoja životinjskog embrija/fetusa upadacitinib se pokazao teratogenim i kod štakora i kod kunića. Upadacitinib je rezultirao porastom koštanih malformacija kod štakora pri izloženosti 1,6, 0,8 odnosno 0, 6 puta većoj od kliničke izloženosti (na osnovu AUC-a) pri dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg (maksimalna preporučena dnevna doza kod ljudi). Kod kunića je primjećena

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

povećana učestalost kardiovaskularnih malformacija pri izloženosti 15,7,6 odnosno 6 puta većoj od kliničke izloženosti pri dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg (na osnovu AUC-a).

Nakon primjene lijeka upadacitinib, ženkama štakora u laktaciji, koncentracije upadacitiniba u mlijeku tokom vremena u načelu su se kretale uporedo sa onima u plazmi, uz približno 30 puta veću izloženost u mlijeku nego u plazmi majke. Približno 97% supstanci povezanih s upadacitinibom u mlijeku činila je ishodišna molekula, upadacitinib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj tablete:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
manitol
tartaratna kiselina
silicij dioksid, koloidni, bezvodni
magnezij stearat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanij dioksid (E171)
željezo oksid, crni (E172) (samo za 15 mg)
željezo oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172) (samo za 45 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

RINVOQ 15 mg tablete s produženim oslobađanjem

Kalendarski blisteri od polivinilhlorida/polietilena/polihlorotrifluoroetilena i aluminija u pakovanju koje sadrže 28 tableta s produženim oslobađanjem.

RINVOQ 30 mg tablete s produženim oslobađanjem

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

Kalendarski blisteri od polivinilhlorida/polietilena/polihlorotrifluoroetilena i aluminija u pakovanju koje sadrži 28 tableta s produženim oslobađanjem.

RINVOQ 45 mg tablete s produženim oslobađanjem

Kalendarski blisteri od polivinilhlorida/polietilena/polihlorotrifluoroetilena i aluminija u pakovanju koje sadrži 28 tableta s produženim oslobađanjem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima

6.7 Režim izdavanja lijeka

Za primjenu kroz usta.

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.,
Kolodvorska 12/3,
71 000 Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

Naziv i adresa proizvođača
AbbVie Inc.,
1 North Waukegan Road,
North Chicago, IL 60064,
SAD

Naziv i adresa proizvođača gotovog lijeka
AbbVie S.r.l.,
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC,
04011 Campoverde di Aprilia,
Italija

i

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Nizozemska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

RINVOQ 28x15 mg tablete sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-1-10853/19 od 22.07.2020.
RINVOQ 28x30 mg tablete sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-1-10803/22 od 28.12.2023.
RINVOQ 28x45 mg tablete sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-1-10802/22 od 28.12.2023.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA TEKSTA : 18.03.2024.

Odobreno
ALMBIH
18.3.2024.