



I nuovi farmaci per il  
trattamento della Dermatite  
atopica grave  
nella popolazione adulta e  
pediatrica.

***Anticorpi monoclonali e  
JAK inibitori***

Documento di indirizzo  
regionale

*a cura del Gruppo di Lavoro Regionale*

*Documento PTR n. 340  
Aggiornamento Marzo 2024*

## **Gruppo di lavoro**

Andrea Conti - Azienda AUSL Romagna

Monica Corazza - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Vito Giuseppe Di Lernia -Azienda USL Reggio Emilia

Sergio Di Nuzzo - Azienda Ospedaliero Universitaria Parma

Claudio Feliciani - – Azienda Ospedaliero Universitaria Parma

Mario Bruno Guanti – Azienda Ospedaliero Universitaria Modena

Alberico Motolese, Laura Bonzano - Azienda USL di Reggio Emilia

Annalisa Patrizi -Professore Alma Mater Università di Bologna

Bianca Maria Piraccini - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

### **DG Sanità RER**

Anna Maria Marata

Marco Fusconi

Elisabetta Pasi

Roberta Giroladini

## Premessa

Il presente Documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia-Romagna, si propone di individuare una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo dei nuovi farmaci attualmente disponibili e rimborsati per il trattamento sistemico della Dermatite atopica (DA) grave nell'età pediatrica e nell'adulto.

I farmaci storicamente raccomandati dalle principali LG internazionali appartengono alle classi dei corticosteroidi, immunosoppressori (alcuni utilizzati *off label*) oppure da terapie topiche (creme/unguenti, UVA/UVB).

I farmaci recentemente autorizzati e rimborsati dal SSN appartengono alle seguenti classi:

- **Anticorpi monoclonali**
  - dupilumab
  - tralokinumab
- **Janus Kinasi inibitori**
  - upadacitinib
  - abrocitinib
  - baricitinib

Attualmente solo dupilumab è rimborsato SSN per il *“Trattamento della DA grave nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni eleggibili per la terapia sistemica”*.

La DA è una patologia infiammatoria, che interessa sia l'età pediatrica sia l'età adulta; è sostenuta da una infiammazione cronica di tipo 2. Spesso nei pazienti si possono riscontrare altre patologie concomitanti quali rinite allergica, asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale, esofagite eosinofila e altri quadri clinici che aumentano l'impatto della patologia che nella pratica clinica sono gestite da diversi specialisti. È quindi molto importante definire un percorso diagnostico-terapeutico che favorisca la presa in carico dei pazienti sulla base della manifestazione d'organo prevalente, definisca i percorsi per l'accesso ai singoli farmaci e le loro modalità di prescrizione e di distribuzione anche al fine di rendere ottimale il loro utilizzo ed evitare il rischio di sovrapposizioni terapeutiche.

## Definizioni

La DA è una malattia infiammatoria cronica della cute che rappresenta il risultato di complesse interazioni tra suscettibilità genetica, disregolazione del sistema immunitario e fattori ambientali. In particolare, all'alterazione della barriera cutanea segue la penetrazione di antigeni esogeni che attivano un processo infiammatorio e una risposta immunologica sistemica di tipo 2.

La malattia si presenta con lesioni eczematose acute, subacute o croniche e lichenificate sempre associate ad un prurito più o meno intenso con lesioni da grattamento. Nella DA estrinseca, che rappresenta oltre il 70% dei casi, sono presenti livelli di IgE elevati e possono associarsi manifestazioni cliniche quali asma, rinite, congiuntivite e allergie alimentari.

Il decorso clinico è cronico, di varia gravità, recidivante o persistente e con episodi di riacutizzazione talora molto frequenti.

Per questi nuovi farmaci il GdL si propone di definire il posto in terapia di ciascuno di essi rispetto ai trattamenti di riferimento attualmente e raccomandati dalle principali linee guida nazionali e internazionali nel paziente adulto.

I farmaci storicamente disponibili per la DA sono così collocati dalle Linee Guida:

- **DA lieve:** steroidi topici (TCS) di classe II<sup>1</sup> (potenza moderata) o immunomodulatori topici come tacrolimus e pimecrolimus;
- **DA moderata:** steroidi topici (TCS) di classe II o III (potenza moderata-alta) oppure immunomodulatori topici come tacrolimus e pimecrolimus oppure terapia UVA/UVB;
- **DA grave:** ciclosporina (CSA). In quest'ultimo scenario in alternativa alla ciclosporina le linee guida considerano come opzioni di seconda linea anche il metotrexato e l'azatioprina sebbene utilizzati off-label.

Inoltre, nella fase acuta della malattia le linee-guida raccomandano l'uso di steroidi sistemici per brevi periodi di tempo come terapia di salvataggio. I trattamenti sistemici si dovrebbero sempre associare all'uso di emollienti e detergenti. Inoltre, nei pazienti sensibilizzati vanno evitati il più possibile allergeni noti e andrebbero attivati opportuni programmi educazionali (*A Wollenberg et al. EuroGuiderm Guideline On Atopic Eczema. Version 2.1, December 2022*).

## Dati di prevalenza ed incidenza

La malattia è più frequente in età pediatrica (fino al 20%) e in circa il 7-10% di questi pazienti le manifestazioni persistono nell'età adulta (*Calzavara-Pinton P 2021*). La prevalenza in Italia è compresa fra il 2,2% e 8,1% della popolazione, ma sono pochi i dati disponibili stratificati per livello di gravità della malattia; un'indagine multicentrica italiana ha riportato che nell'adulto la distribuzione percentuale rispetto alla gravità è del 49,4%, 36% e 14,6%, rispettivamente per le forme lievi, moderate e gravi (*Megna M 2017*).

---

<sup>1</sup> Classificazione secondo Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt*. 2001;52:1062-71.

## Caratteristiche dei nuovi farmaci rimborsati dal SSN.

### Anticorpi monoclonali

- **Dupilumab**: anticorpo monoclonale da DNA ricombinante interamente umano che neutralizza la subunità alfa del recettore per l'interleuchina 4 (IL-4) bloccando anche l'interleuchina 13(IL-13).
- **Tralokinumab**: anticorpo monoclonale da DNA ricombinante interamente umano che legandosi specificamente all'IL-13 di tipo 2 ne inibisce l'interazione con i rispettivi recettori.

### Janus Kinasi inibitori (JAKi)

Le Janus chinasi (JAK) sono enzimi intracellulari che attivano *segnali* mediati da *citochine* attraverso la via metabolica JAK-STAT coinvolti in una vasta gamma di processi cellulari, tra cui le risposte infiammatorie, l'emopoiesi e la sorveglianza immunitaria. La famiglia di enzimi JAK comprende: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 (tirosina-chinasi di tipo 2), che agiscono in coppia per fosforilare e attivare i trasduttori del segnale e gli attivatori della trascrizione (STAT), a vari livelli e con diversa selettività. In particolare, JAK1 è coinvolto principalmente nei segnali delle citochine infiammatorie mentre JAK2 prevalentemente nei segnali per la maturazione dei globuli rossi; i segnali che coinvolgono i JAK3 svolgono un ruolo nella sorveglianza immunitaria e nella funzionalità linfocitaria. Nella genesi della DA sono coinvolte le **citochine** pro-infiammatorie tra cui IL-4, IL-13, IL-22, TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), IL-31 e IFN- $\gamma$  che trasducono segnali attraverso la via JAK1.

I JAK inibitori (JAKi) agiscono in modo selettivo, reversibile e dose dipendente sui biomarcatori sierici dell'infiammazione coinvolti nella DA.

- **Upadacitinib**. Inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte delle JAK1 o JAK1/3.
- **Abrocitinib**. Inibisce preferenzialmente la JAK1.
- **Baricitinib**. Inibisce preferenzialmente la JAK1 e JAK2

Le principali caratteristiche regolatorie (da RCP) e prescrittive di questi farmaci sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1	Anticorpi monoclonali		Inibitori delle JANUS-chinasi		
<b>Farmaci (confezioni rimborsate)</b>	<b>Dupilumab (DUPIXENT®)</b> 2 siringhe preriempite da 300 mg o da 200 mg (utilizzabile dai 6 aa alla popolazione adulta) 2 penne preriempite da 300 mg o da 200 mg (utilizzabili dai 12 aa)	<b>Tralokinumab (ADTRALZA®)</b> 4 siringhe preriempite da 150 mg/1ml	<b>Upadacitinib (RINVOQ®)</b> 28 cpr a rilascio prolungato da 15 mg e 30 mg	<b>Abrocitinib (CIBINQO®)</b> 28 cpr rivestite da 50 mg, 100 mg e 200 mg	<b>Baricitinib<sup>^</sup> (OLUMIANT®)</b> 28 cpr rivestite da 2 mg e 4 mg
<b>Indicazioni autorizzate</b>	Trattamento della DA da moderata a severa, negli <b>adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età</b> eleggibili per la terapia sistemica; Trattamento della DA severa nei bambini dai 6 agli 11 anni eleggibili per la terapia sistemica.	Trattamento della DA da moderata a severa in <b>adulti</b> che sono candidati alla terapia sistemica.	Trattamento della DA da moderata a severa negli <b>adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni</b> eleggibili alla terapia sistemica.	Trattamento della DA da moderata a grave negli <b>adulti</b> candidati alla terapia sistemica.	Trattamento della DA da moderata a severa nei pazienti <b>adulti e in pazienti pediatrici di età pari e superiore ai 2 anni</b> che sono candidati ad una terapia sistemica
<b>Indicazioni rimborsate SSN</b>	Trattamento della DA grave (punteggio EASI $\geq 24$ ) in <b>pazienti ADULTI</b> , eleggibili per la terapia sistemica per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato. Trattamento della DA grave nei <b>BAMBINI e negli ADOLESCENTI di età compresa tra i 6 e i 17 anni</b> eleggibili per la terapia sistemica, che presentano un punteggio EASI $\geq 24$ oppure una delle seguenti caratteristiche: - localizzazione in zone visibili e/o sensibili; - valutazione del prurito con scala NRS $\geq 7$ ; - valutazione della qualità della vita con indice CDLQI $\geq 10$ .	Trattamento della DA grave (punteggio EASI $\geq 24$ ) <b>unicamente in combinazione con i corticosteroidi topici</b> nei <b>pazienti ADULTI</b> , che sono candidati alla terapia sistemica e per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato.	Trattamento della DA severa (punteggio EASI $\geq 24$ ) in <b>pazienti ADULTI</b> candidati alla terapia sistemica: - <b>se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA</b> (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): ▪ in caso di fallimento* del trattamento con ciclosporina. - <b>se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA:</b> ▪ unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore. <b>^ baricitinib è rimborsato solo in combinazione con i corticosteroidi topici</b> <i>*Il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente</i>		
<b>Posologia</b>	<b>ADULTI e adolescenti di peso <math>\geq 60</math> kg:</b> dose iniziale 600 mg SC (2 iniezioni da 300 mg), seguita da 300 mg ogni 2 settimane (Q2W). <b>ADOLESCENTI di 12-17 anni</b> <60kg: dose iniziale: 400 mg (2 iniezioni SC da 200 mg), poi 200 mg a settimane alterne (Q2W) <b>BAMBINI di 6-11 anni</b> Da 15 Kg a < 60 kg 300 mg (1 iniezione SC da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg il giorno 15. 300 mg ogni 4 settimane* (Q4W), iniziando 4 settimane dopo la dose del giorno 15. <i>*La dose può essere aumentata a 200 mg/2 settimane in pazienti con peso da 15 kg a &lt; 60 kg in base alla valutazione del medico.</i>	<b>ADULTI</b> dose iniziale: 600 mg SC (4 iniezioni da 150 mg) seguita da 300 mg ogni 2 settimane (Q2W). A discrezione del medico prescrittore, è possibile prendere in considerazione una somministrazione ogni 4 settimane per i pazienti con una pelle guarita o quasi guarita dopo 16 settimane di trattamento.	<b>ADULTI</b> 15 mg o 30 mg/die (QD) 15 mg per i pazienti a più alto rischio di TEV, MACE e tumore maligno e per età $\geq 65$ anni. 30 mg/die possono essere appropriati per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno o per i pazienti con una risposta inadeguata alla dose di 15 mg/die. Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.	<b>ADULTI</b> 100 mg o 200 mg/die (QD) 100 mg/die per i pazienti a più alto rischio di TEV, MACE, tumori maligni e per età $\geq 65$ anni. Se il paziente non risponde adeguatamente a 100 mg/die, la dose può essere aumentata a 200 mg/die. 200 mg/die possono essere appropriati per i pazienti che non sono a più alto rischio di TEV, MACE e tumori maligni con elevato carico di malattia o per i pazienti con una risposta inadeguata a 100 mg/die. Per il mantenimento deve essere considerata la dose efficace più bassa.	<b>ADULTI</b> 2 mg o 4 mg/die (QD) 2 mg/die per pazienti ad alto rischio di TEV, MACE e neoplasia maligna, di età $\geq 65$ anni, con storia di infezioni croniche o ricorrenti. 4 mg/die possono essere considerati per pazienti che non abbiano raggiunto un controllo adeguato dell'attività della malattia con 2 mg/die. 2 mg/die per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività di malattia.
<b>Classe SSN e regime di fornitura</b>	<b>H RNRL</b> (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, otorinolaringoiatra, pediatra). <b>Riconosciuto da AIFA il requisito di INNOVATIVITA' per entrambe le indicazioni.</b> Dal 10.12.2023 esce dal fondo innovativi e la spesa rientra in quella del fondo S. Nazionale.	<b>H/RNRL</b> (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo). (GU 181 del 4 agosto 2022) Il farmaco non è stato giudicato innovativo da AIFA.	<b>H/RNRL</b> (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti: reumatologo, internista, dermatologo). (GU 22 del 27 gennaio 2023)	<b>H/RNRL</b> (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo). (GU 22 del 27 gennaio 2023)	<b>H/RNRL</b> (prescrizione da parte di Centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo). (GU 157 del 7 luglio 2023).
<b>Scheda/registro</b>	<b>Registro AIFA web-based</b> (ultimo aggiornamento 08.03.2022) <a href="https://www.aifa.gov.it/web/guest/registri-e-piani-terapeutici1">https://www.aifa.gov.it/web/guest/registri-e-piani-terapeutici1</a>	Scheda di prescrizione cartacea (GU 181 del 4 agosto 2022)	Scheda di prescrizione cartacea (GU 157 del 7 luglio 2023)		

## Cosa raccomandano le principali linee guida

Le LG nazionali e internazionali attualmente disponibili sono numerose (Wollenberg A 2020, Calzavara-Pinton P 2021, Sidbury R 2023) ma solo le più aggiornate hanno prodotto raccomandazioni sui farmaci oggetto del presente documento.

Il GdL, pertanto, ha deciso di considerare di riferimento la LG europea aggiornata più recentemente e che comprende i farmaci oggetto di questo documento. Tale LG è stata elaborata dal Centro per lo sviluppo di linee-guida EuroGuiDem Centre for Guideline Development, su mandato del Forum Europeo di Dermatologia (EDF) ed è stata pubblicata nel dicembre 2022 (Wollenberg A 2022). La LG EuroGuiDem rispetta i criteri che definiscono la buona qualità di una linea-guida con l'eccezione del fatto che il GdL è sostanzialmente monodisciplinare (26 esperti in dermatologia di 20 Paesi e 3 rappresentanti dei pazienti); le raccomandazioni sono state formulate applicando il metodo GRADE (vedi tabella 2). È possibile un'analisi dettagliata del metodo applicato consultando il link: <https://www.guidelines.edf.one/guideline-methods>.

**Tabella 2.** Definizione della terminologia applicata dalla LG EuroGuiDerm 2022 in riferimento alla forza e al verso delle raccomandazioni, alla terminologia e alla simbologia applicata per la loro rappresentazione (Wollenberg A et al. EuroGuiderm Guideline On Atopic Eczema. Version 2.1, December 2022 mod.)

forza della raccomandazione	testo della raccomandazione	simboli	implicazioni
FORTE a favore	Noi raccomandiamo a favore ...	↑↑	Noi crediamo che tutti o quasi tutti i pazienti ben informati dovrebbero fare quella scelta.
DEBOLE a favore	Noi suggeriamo a favore ...	↑	Noi crediamo che la maggior parte dei pazienti ben informati dovrebbe assumere quel farmaco, ma che un numero considerevole non dovrebbe fare quella scelta.
NESSUNA RACCOMANDAZIONE	Non possiamo fare una raccomandazione	0	Al momento non è possibile fare una raccomandazione a favore o contro quel farmaco.
DEBOLE contro	Noi suggeriamo contro ...	↓	Noi crediamo che la maggior parte dei pazienti ben informati NON dovrebbe assumere quel farmaco, ma che un numero considerevole potrebbe fare quella scelta.
FORTE contro	Noi raccomandiamo contro ...	↓↓	Noi crediamo che tutti o quasi tutti i pazienti ben informati non dovrebbero fare quella scelta.

Per il trattamento della **DA grave nel paziente adulto candidato ad una terapia sistemica** le LG EuroGuiDerm attribuiscono ai farmaci le Raccomandazioni riportate nella tabella 3.

**Tabella 3.** Qualità delle prove (certainty) per i principali esiti considerati negli studi di confronto con placebo e forza delle raccomandazioni prodotte **nei pazienti adulti**. Modificato da: LG EuroGuiDerm 2022.

Farmaco	Forza Racc.	Qualità delle prove degli studi vs placebo (8 – 16 settimane)
dupilumab	↑↑	⊕⊕⊕⊕ Alta per <b>EASI, variazione segni clinici, picco del prurito NRS, DLQI, QoL, prurito</b> ⊕⊕⊕○ Moderata oppure ⊕⊕○○ Bassa per gli effetti collaterali
tralokinumab	↑↑	⊕⊕⊕⊕ Alta per <b>EASI, variazione segni clinici, picco del prurito NRS, DLQI, QoL, prurito</b> ⊕⊕○○ Bassa per gli effetti collaterali
abrocitinib	↑↑	⊕⊕⊕⊕ Alta per <b>EASI, variazione segni clinici, picco del prurito NRS, DLQI, QoL, prurito</b> ⊕⊕○○ Bassa oppure ⊕○○○ Molto bassa per gli effetti collaterali
baricitinib	↑↑	⊕⊕⊕⊕ Alta per <b>EASI, variazione segni clinici, picco del prurito NRS, DLQI, QoL, prurito</b> ⊕⊕○○ Bassa oppure ⊕○○○ Molto bassa per gli effetti collaterali
upadacitinib	↑↑	⊕⊕⊕⊕ Alta per <b>EASI, variazione segni clinici, picco del prurito NRS, prurito</b> ⊕⊕⊕○ Moderata oppure ⊕⊕○○ Bassa per effetti collaterali per effetti collaterali
azatioprina	↑	⊕⊕⊕○ Moderata per <b>variazione segni clinici</b> ⊕⊕○○ Bassa per QoL e prurito
ciclosporina	↑↑	⊕⊕⊕○ Moderata per <b>variazione dei segni clinici</b> ⊕⊕⊕○ Moderata oppure ⊕⊕○○ bassa per QoL ⊕⊕○○ Bassa per il prurito
methotrexate	↑	⊕⊕○○ Bassa per variazione dei segni clinici, QoL e prurito
corticosteroidi sistemici	↑	Raccomandazione positiva debole a favore dell'uso dei corticosteroidi sistemici solo come terapia di salvataggio in caso di riacutizzazione della DA grave
corticosteroidi sistemici	↓↓	Raccomandazione negativa forte a sfavore dell'uso cronico di corticosteroidi sistemici

**In grassetto** la differenza statisticamente significativa

↑↑	<b>Raccomandazione positiva forte:</b> Noi crediamo che tutti o quasi tutti i pazienti ben informati dovrebbero fare quella scelta.
↑	<b>Raccomandazione positiva debole:</b> Noi crediamo che la maggior parte dei pazienti ben informati dovrebbe assumere quel farmaco, ma che un numero considerevole non dovrebbe fare quella scelta.
↓	<b>Raccomandazione negativa debole:</b> Noi crediamo che la maggior parte dei pazienti ben informati NON dovrebbe assumere quel farmaco, ma che un numero considerevole potrebbe fare quella scelta.
↓↓	<b>Raccomandazione negativa forte:</b> Noi crediamo che tutti o quasi tutti i pazienti ben informati non dovrebbero fare quella scelta.



## Prove di efficacia e sicurezza disponibili

### Dupilumab (DUPI)

Gli studi randomizzati e controllati a supporto della autorizzazione centralizzata di DUPI nel trattamento della DA nei pazienti adulti sono quattro.

I primi tre RCT hanno arruolato pazienti adulti con DA cronica (da almeno 3 anni) ad attività moderata – grave [*Eczema Area and Severity Index* (EASI) >16, *Investigator's Global Assessment* (IGA) ≥3] non adeguatamente controllati da corticosteroidi topici (CST) di potenza medio-alta e presentano le seguenti caratteristiche:

- **gli studi SOLO 1** (n=671 pazienti) e **SOLO 2** (n= 708 pazienti), pubblicati in un unico report, hanno valutato per un periodo di 16 settimane il trattamento con **DUPI in monoterapia** (300 mg sc QW oppure Q2W) rispetto a placebo (*Simpson EL 2016*);
- **lo studio LIBERTY AD-CHRONOS** (n=740 pazienti) della durata di 52 settimane ha valutato il trattamento con DUPI (300 mg sc QW oppure Q2W) rispetto a placebo **in aggiunta a corticosteroidi topici** (*Blauvelt A 2017*).

L'esito co-primario valutato da questi 3 studi era la percentuale (%) di pazienti che otteneva una riduzione del 75% del punteggio EASI<sup>2</sup> e un punteggio IGA<sup>3</sup> 0-1 associato ad una riduzione di almeno 2 punti dello stesso score alla 16° settimana di trattamento.

Il quarto studio (**studio LIBERTY AD CAFE'**) ha valutato il trattamento con DUPI 300 mg sc (QW o Q2W) + **corticosteroide topico** (CST) vs placebo + CST (*de Bruin-Weller M 2018*) in una popolazione di 325 pazienti con **DA grave** (EASI ≥20, IGA ≥ 3 BSA ≥10%) e **risposta inadeguata/intolleranza o controindicazione a ciclosporina** (CsA).

L'esito primario di questo RCT era rappresentato dalla % pazienti che ottenevano una riduzione del 75% dello score EASI dal *baseline* alla 16° settimana; come esiti secondari principali è stata valutata la variazione dal *baseline* alla 16° settimana dei punteggi: EASI, SCORAD<sup>4</sup> oltre alla riduzione della media settimanale del picco di prurito giornaliero valutato con lo score NRS<sup>5</sup>.

### Principali risultati

#### Studio LIBERTY AD CAFE'

(Viene descritto in maggior dettaglio tale studio perché la popolazione studiata corrisponde a quella autorizzata da AIFA).

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani (età mediana 38 aa), maschi (62%) con la malattia da almeno 28 anni (mediana 30), il 56% aveva rinite allergica, il 44% congiuntivite e il 41% asma.

L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era pari 31,5 (mediana), l'IGA mediana uguale a 3, un IGA 4 era presente nel 47-58% dei soggetti e un'area della superficie corporea coinvolta (BSA) del 55% (mediana). Circa il 65% dei pazienti aveva fatto uso di CsA e tale trattamento era stato abbandonato per: risposta inadeguata nel 54% dei casi, intolleranza/effetti collaterali nel 53% dei pazienti. Il 38% dei pazienti non utilizzava CsA per le seguenti motivazioni: controindicata (55%), utilizzo concomitante di farmaci non compatibili (41%), aumento del rischio di danno renale o epatico (12%).

Alla 16° settimana la riduzione del 75% dell'EASI (esito 1°) è stata ottenuta nel 63% dei pazienti trattati con DUPI 300 mg ogni 2 settimane + CST, nel 59% di quelli trattati ogni settimana e nel 30% dei pazienti del gruppo placebo. La differenza assoluta rispetto a placebo è risultata statisticamente significativa e pari al +33% nel gruppo trattato con DUPI ogni 2 settimane e al +29% nel gruppo trattato ogni settimana.

---

<sup>2</sup> EASI (*Eczema Area and Severity Index*) = punteggio che valuta l'estensione e la gravità della lesione in 4 sedi del corpo, nelle sue diverse forme (eritema, lichenificazione, ispessimento della cute ed escoriazioni). Punteggio max 72. Riduzione del punteggio del 75% =EASI 75

<sup>3</sup> IGA (*Investigator's Global Assessment*) = valutazione globale del clinico della presenza delle lesioni da 0 (assenza di lesioni) a 4 (malattia grave)

<sup>4</sup> SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) = punteggio creato e validato negli anni '90 dalla Task Force Europea della Dermatite Atopica; è composito e considera l'area della lesione rispetto alla superficie corporea, la gravità delle lesioni nelle sue diverse forme e segni clinici come prurito e sonno; punteggio max 103. Malattia grave >50 punti.

<sup>5</sup> NRS (*Numerical rating scale*) = scala che misura l'intensità del prurito (da 0 a 10); si valuta come riduzione media del picco del prurito (una riduzione di 4 punti è ritenuta clinicamente rilevante).

L'effetto del farmaco era visibile a partire dalla seconda settimana di trattamento. Riguardo agli esiti secondari, DUPI + CST ha migliorato significativamente tutti gli score valutati (SCORAD, IGA e BSA); in particolare il 46% dei pazienti trattati con DUPI ogni 2 settimane e il 40,4% dei pazienti con somministrazione settimanale ha ottenuto una riduzione del prurito di più di 4 punti rispetto al basale secondo lo score NRS, nel gruppo di controllo la percentuale era del 14,3%; il sottogruppo di pazienti precedentemente trattato con CsA ha raggiunto un EASI75 nel 58% dei casi trattati ogni 2 settimane, nel 56,5% di quelli trattati ogni settimana rispetto al 26,4% del placebo.

Anche negli Studi SOLO e nello studio CHRONOS la riduzione dell'EASI75 osservata alla 16° settimana (esito 1°) si è dimostrata coerente con quella ottenuta nello studio Liberty AD CAFE' e tale risultato si è mantenuto fino alla 52° settimana di follow-up.

Complessivamente lo schema di somministrazione settimanale non ha dimostrato un beneficio aggiuntivo in termini di efficacia e per questo motivo EMA ha autorizzato l'uso del DUPI alla dose di 300 mg sc Q2W con una dose di carico iniziale di 600 mg.

Basandosi principalmente sui risultati ottenuti nello studio LIBERTY AD CAFE', AIFA ha concesso la rimborsabilità del farmaco nella DA grave e riconosciuto a DUPI il requisito dell'innovatività terapeutica sulla base di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle evidenze alta.

### **Sicurezza**

Sulla base dei dati presentati EMA ha riconosciuto a DUPI un profilo di sicurezza accettabile e un bilancio beneficio/rischio favorevole.

I principali eventi avversi correlati a questo farmaco rilevati negli studi registrativi e descritti complessivamente nel report di valutazione di EMA (*EMA EPAR Dupilumab luglio 2017*) sono stati: reazioni al sito di iniezione, congiuntivite allergica, blefarite, prurito oculare, occhio secco, herpes orale ed eosinofilia transitoria (comuni da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). Per quanto riguarda i principali sintomi oculari (congiuntivite allergica, batterica, virale e cherato-congiuntivite atopica) questi sono stati riportati nel 2,1% dei pazienti trattati con P rispetto al 9,3% di quelli trattati con DUPI 300 mg Q2W e al 7,9% con DUPI 300mg QW. Nel trattamento a lungo termine in cui DUPI è stato somministrato per 52 settimane in associazione a TCS, i sintomi oculari sono stati osservati nel 7,9% dei pazienti trattati con P, nel 13,6% di quelli trattati con DUPI 300 mg Q2W e nel 19,4% di quelli trattati con DUPI 300 mg QW; solo in due casi i sintomi oculari hanno portato alla sospensione del trattamento. Nella maggior parte dei casi i sintomi oculari erano lievi o moderati e si sono risolti con un trattamento locale; viene segnalata però una percentuale di 10%-20% di casi non risolti.

È stato inoltre osservato che un significativo numero di pazienti che hanno sviluppato sintomi oculari aveva una storia pregressa di congiuntivite, una DA di lunga durata, una elevata attività di malattia.

A seguito della somministrazione di DUPI sono stati inoltre riportati casi molto rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero. Gli eventi avversi gravi sono stati complessivamente compresi fra l'1 e il 4% e meno dell'1% di questi ha richiesto la sospensione del trattamento.

Nel 5-6% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi anti-DUPI, ma non è stata osservata alcuna differenza di efficacia in base alla presenza o assenza di questi anticorpi.

### **Tralokinumab (TRALO)**

L'efficacia e sicurezza di TRALO nei pazienti adulti è stata valutata da EMA in tre studi registrativi, multicentrici controllati verso placebo:

- **gli studi ECZTRA 1 and ECZTRA 2.** Si tratta di due RCT di fase 3 con disegno identico che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di TRALO **in monoterapia** rispettivamente in 802 e 794 paz. adulti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*Wallenberg A 2021*);
- **lo studio ECZTRA 3.** Si tratta di un RCT di fase 3 con disegno sovrapponibile agli studi sopracitati che ha valutato TRALO **in associazione a corticosteroidi topici (CST)** in 380 pazienti adulti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*Silverberg JI 2021*).

Tutti gli studi hanno arruolato pazienti di età  $\geq 18$  aa, diagnosi di DA (criteri Hanifin e Rajka 1980) da almeno 1 anno, candidati di recente a terapia sistemica per risposta inadeguata ad un

trattamento topico, BSA $\geq$ 10%, EASI score of  $\geq$ 12 (allo screening) e  $\geq$ 16 al baseline, IGA score  $\geq$ 3 (allo screening e al baseline), NRS (*Worst Daily Pruritus Numerical Rating Scale*) medio  $\geq$ 4, già in trattamento con un topico emolliente a dosi stabili due volte al giorno

Gli studi **ECZTRA 1 e ECZTRA 2**, della durata complessiva di 52 settimane, hanno arruolato globalmente 1.596 pazienti (n= 802 in ECZTRA 1 e n= 794 in ECZTRA 2) poi randomizzati in cieco a 2 gruppi di trattamento:

- TRALO per via SC alla dose di induzione di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 300 mg SC ogni 2 settimane (Q2W); ECZTRA 1 (n= 603) ECZTRA 2 (n=593)
- Placebo; ECZTRA 1 (n= 199) ECZTRA 2 (n=201)

Dopo 16 settimane di trattamento i pazienti *responder* (IGA 0/1, EASI 75) a TRALO e i pazienti del gruppo placebo venivano ri-randomizzati in cieco a TRALO Q2W o TRALO Q4W o Placebo per ulteriori 36 settimane (fase di mantenimento degli studi).

Lo studio ECZTRA 3 che aveva una fase di mantenimento di durata inferiore rispetto ai precedenti RCT (16 settimane) ha arruolato (in *add on* a mometasone furoato 0.1% crema 1 volta al giorno) 380 pazienti a due gruppi di trattamento:

- TRALO per via SC alla dose di induzione di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 300 mg SC Q2W (n=253)
- placebo (n=201)

In tutti i tre studi gli esiti co-primari valutati alla 16<sup>a</sup> settimana erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un IGA score di 0 oppure 1 e dalla percentuale di pazienti con una riduzione del 75% del punteggio EASI. I principali esiti secondari valutati alla 16<sup>a</sup> settimana erano rappresentati dalla variazione dal baseline dei punteggi SCORAD e dalla riduzione (media settimanale) del picco di prurito giornaliero, misurato con lo score NRS.

## **Principali risultati**

### **Studi ECZTRA 1 e 2- Dati pooled**

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani (età mediana 39 anni nello studio ECZTRA 1 e 37 anni nell'ECZTRA 2), oltre il 55% era rappresentato da maschi e con una durata di malattia di almeno 28 anni (mediana 26 anni), la percentuale di pazienti con asma era compresa fra il 38% e il 47% mentre la rinite allergica era presente nel 44-56% dei soggetti. L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era pari a 28-29 (mediana), il 50% aveva un IGA uguale a 4 (malattia grave), il 49% una malattia moderata, l'area della superficie corporea coinvolta (BSA) era del 50% (mediana) e il punteggio NRS mediano era uguale a 8 su una scala che misura l'intensità del prurito che va da 0 a 10. Circa il 98-100% dei pazienti aveva fatto uso di corticosteroidi topici (CST), il 59-69% aveva usato steroidi per via sistemica e il 32-38% ciclosporina (CYS).

**I dati pooled** degli studi **ECZTRA 1 ed ECZTRA 2** hanno mostrato che l'esito primario IGA 0-1 alla settimana 16 è stato raggiunto dal 19,0% dei pazienti del braccio TRALO 300 mg Q2W e dal 9,0% del gruppo placebo; la differenza con placebo era statisticamente significativa e pari al 9,8% assoluto [IC95% 6,4-13,3]. Tale differenza è risultata statisticamente significativa in entrambi gli studi e maggiore nello studio ECZTRA 2 (11,1%) rispetto a ECZTRA 1 (8,6%). Riguardo all'altro esito co-primario (EASI-75) dai dati *pooled*, alla settimana 16, la risposta è stata raggiunta dal 29,0% dei pazienti nel gruppo TRALO 300 mg Q2W vs 12,1% nel gruppo placebo (differenza assoluta vs P= +16,9% [IC95% 12,8-20,9]). L'efficacia del farmaco in termini di EASI75 e IGA è stata conservata per tutto il periodo mantenimento (52 settimane).

Riguardo agli esiti secondari, TRALO in monoterapia ha migliorato significativamente tutti i parametri valutati, in particolare:

- la riduzione  $\geq$  4 del punteggio NRS (media settimanale) è stata ottenuta dal: 22,5% nel braccio in trattamento con TRALO Q2W vs 9,9% nel gruppo placebo
- la riduzione media del punteggio SCORAD è stata di -26,5 punti nel braccio in trattamento con TRALO Q2W vs -14,3 nel gruppo placebo,
- la riduzione media di DLQI rispetto al basale è stata di -8,0 nel braccio in trattamento con TRALO Q2W vs -5,0 nel gruppo placebo.

### Studio EZCTRA 3

L'esito primario IGA 0-1 alla settimana 16 è stato raggiunto dal 38,9% dei pazienti del braccio TRALO Q2W vs il 26,2% nel gruppo placebo, con una differenza assoluta verso Placebo statisticamente significativa di 12,4% [IC95% 2,9-21,9]. La % di pazienti con risposta EASI-75 alla settimana 16 è stata pari al 56% nel braccio TRALO Q2W vs 35,7% nel gruppo placebo, con una differenza assoluta verso placebo statisticamente significativa di 20,2% [IC95% 9,8-30,6].

Rispetto ai principali esiti secondari valutati alla 16° settimana:

- la riduzione  $\geq 4$  del punteggio NRS (media settimanale) è stata ottenuta dal 45,4% nel braccio in trattamento con TRALO Q2W + CST e dal 34,1% nel gruppo placebo + CST; la differenza rispetto al placebo ha raggiunto la significatività statistica (differenza assoluta: 11,3% [IC 95% 0,9-21,6]);
- la riduzione media del punteggio SCORAD è stata di -37,7 punti nel braccio in trattamento con TRALO Q2W + CST vs -26,8 nel gruppo placebo + CST, con una differenza assoluta verso placebo statisticamente significativa di 10,9% [IC95% da -15,2 a -6,6].
- la riduzione media di DLQI rispetto al basale è stata di -11,7 nel braccio in trattamento con TRALO Q2W + CST vs -8,8 nel gruppo placebo +CST, con una differenza assoluta verso placebo statisticamente significativa di -2,9 [IC95% da -4,3 a -1,6].

### Sicurezza

Sulla base dei dati presentati EMA ha riconosciuto a TRALO un profilo di sicurezza accettabile ed un bilancio beneficio/rischio favorevole.

I principali eventi avversi correlati all'uso del farmaco osservati negli studi registrativi e riportati in scheda tecnica sono: infezioni virali o batteriche delle alte vie respiratorie (prevalentemente raffreddore comune) (molto comuni,  $\geq 1/10$ ), congiuntivite, eosinofilia, dolore e reazioni al sito di iniezione (comuni,  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Per quanto riguarda i sintomi oculari (congiuntivite, cheratocongiuntivite, cheratite) sono stati osservati più frequentemente nel periodo iniziale del trattamento (dati *pooled* a 16 settimane) con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con TRALO (7,9%) rispetto a quelli trattati con P (3,4%); inoltre la congiuntivite (batterica o allergica, sintomo oculare più frequentemente osservato) è stata descritta rispettivamente nel 7,5% e 3,2% dei casi e più frequentemente in pazienti con malattia grave rispetto a quelli con malattia moderata (6% vs 3,3% nel gruppo trattato con TRALO e 2,8% vs 0,8% nel gruppo placebo).

Nel *pool* degli studi registrativi è stata segnalata eosinofilia in un maggior numero di pazienti trattati con TRALO (1,3%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,3%) durante il periodo di trattamento iniziale fino a 16 settimane.

In tutti i periodi degli studi, l'incidenza di anticorpi antifarmaco (ADA) nei soggetti trattati con TRALO è stata del 4,6%; lo 0,9% ha mostrato ADA persistenti e l'1,0% ha sviluppato anticorpi neutralizzanti, ma non è stata osservata alcuna differenza di efficacia in base alla presenza o assenza di questi anticorpi.

### Commento agli studi di dupilumab e tralokinumab

Negli studi registrativi entrambi i farmaci sono stati valutati in monoterapia e in associazione con TCS con disegni sostanzialmente sovrapponibili. I singoli farmaci sono stati confrontati col placebo e valutati nel breve periodo (16 settimane) sugli stessi esiti (EASI75 e IGA score); non esistono quindi studi di confronto con farmaci attivi e l'unico confronto possibile all'interno dei farmaci inibitori delle interleuchine è quello indiretto.

Le casistiche studiate sono di fatto sovrapponibili rispetto alla gravità e durata di malattia e presenza di comorbidità mentre la descrizione dei trattamenti assunti in precedenza e la risposta al nuovo farmaco in funzione dei trattamenti assunti non è omogenea nei vari studi.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza è molto difficile definire, nel confronto indiretto differenze di rilevanza clinica in particolare per quanto riguarda i sintomi oculari.

Nell'RCP dei rispettivi farmaci nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego è scritto testualmente:

- **per dupilumab:** “Con dupilumab sono stati segnalati eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite, prevalentemente in pazienti con dermatite atopica. Alcuni pazienti hanno riportato disturbi visivi (ad es. visione offuscata) associati a congiuntivite o cheratite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di segnalare la nuova insorgenza o il peggioramento dei sintomi oculari al proprio medico. I pazienti trattati con dupilumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard o segni e sintomi suggestivi di cheratite devono sottoporsi a un esame oftalmologico, come appropriato (vedere paragrafo 4.8)”.
- **per tralokinumab:** “I pazienti trattati con tralokinumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve dopo il trattamento standard devono sottoporsi ad un esame oftalmologico”.

## Upadacitinib (UPA)

L'efficacia e sicurezza di è stata valutata da EMA sulla base di tre studi registrativi, multicentrici controllati verso placebo, nello specifico:

- due RCT di fase 3 di disegno identico, pubblicati in un unico report che hanno valutato efficacia e sicurezza di UPA (15 mg e 30 mg) **in monoterapia** in 847 pazienti (studio MEASURE UP 1) e in 836 pazienti (studio MEASURE UP 2) sia adulti che adolescenti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*Guttman-Yassky E 2021*);
- un RCT di fase 3 che ha valutato UPA **in associazione a terapia steroidea topica** (TCS) in 900 pazienti adolescenti (12-17 anni) e adulti (18-75 anni) con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*studio AD UP - Reich K 2021*).

Questi studi avevano criteri di inclusione sovrapposti: età compresa fra i 12 e 75 anni, un EASI score  $\geq 16$ , un IGA score  $\geq 3$  e un BSA  $\geq 10$ , allo screening e alla prima visita; una media settimanale della scala giornaliera *Worst Pruritus* (NRS)  $\geq 4$ . Nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio i pazienti dovevano aver risposto non adeguatamente ai corticosteroidi topici (TCS) o a inibitori della calcineurina ad uso topico (TCI) o aver assunto un trattamento sistemico per DA (es: corticosteroidi, MTX CsA, AZA) o essere ineleggibili ad un trattamento topico in quanto ritenuto controindicato o non tollerato.

Il disegno degli studi MEASURE e AD UP prevedeva un periodo di 16 settimane in doppio cieco dove i pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a:

MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
- UPA 30 mg QD (n=281)	- UPA 30 mg QD (n=276)	- UPA 30 mg QD + TCS (n=297)
- UPA 15 mg QD (n=285)	- UPA 15 mg QD (n=282)	- UPA 15 mg QD + TCS (n=300)
- placebo (n=281)	- placebo (n=278)	- placebo + TCS (n=304)

A seguire per tutti gli RCT era previsto un periodo di estensione in cieco fino a 136 settimane (risultati *on going*) dove i pazienti del gruppo placebo venivano ri-randomizzati (1:1) a UPA 15 mg QD o 30 mg QD mentre i soggetti già in trattamento con UPA mantenevano il farmaco al dosaggio che stavano assumendo.

**Gli esiti co-primari valutati alla 16° settimana** erano: la percentuale di pazienti che otteneva una riduzione di almeno il 75% del punteggio EASI (EASI75) e un punteggio IGA di 0/1 associato ad una riduzione di almeno 2 punti dello *score*.

I principali esiti secondari valutati in modo gerarchico erano in ordine:

1. Percentuale dei pazienti con miglioramento dal basale di almeno 4 punti del WP-NRS (*Worst Pruritus Numerical Rating Scale*) alla settimana 16, nella popolazione con un punteggio NRS  $> 4$  al baseline;
2. Percentuale dei pazienti che raggiungono EASI 90 alla settimana 16;
3. Variazione % dal baseline del WP-NRS alla settimana 16;
4. Variazione % dal baseline dell'EASI alla settimana 16;
5. Percentuale dei pazienti che raggiungono EASI 75 alla settimana 2.

## Principali risultati degli studi MEASURE UP 1 e 2 e AD UP

I pazienti arruolati nei 3 RCT registrativi erano prevalentemente giovani (età media 34 anni; più dell'85% di età  $\geq$  18 anni), oltre il 60% era rappresentato da maschi, la durata media di malattia era di 20 anni (di circa 23 anni nello studio AD UP) e 12-13 anni per gli adolescenti, la percentuale di pazienti che presentavano anche asma era in media del 46% mentre la rinite allergica era presente in circa il 34% dei soggetti. L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era di poco inferiore a 30 (mediana circa 25-26), l'area della superficie corporea coinvolta (BSA) era del 47% (media). Negli studi MEASURE UP i soggetti con IGA 3 (malattia moderata) erano compresi fra il 55-45% e con IGA uguale a 4 (malattia grave) erano il 45-55%; nello studio AD UP il 47% aveva una forma moderata e il 53% una malattia grave. **Gli studi non riportano informazioni rispetto ai trattamenti assunti dai pazienti prima dell'arruolamento.**

In tutti gli RCT il punteggio che misura l'intensità del prurito WP-NRS (*Worst Pruritus Numerical Rating Scale*) come media settimanale era uguale a 7; circa il 94% dei pazienti aveva fatto uso di corticosteroidi topici (CST), circa il 50% aveva ricevuto in precedenza una terapia sistemica immunomodulante non biologica.

La percentuale dei pazienti che ha ottenuto una riduzione di almeno il 75% del punteggio EASI e un IGA 0/1 (esiti co-primari) è risultata statisticamente maggiore nel braccio UPA per entrambi i dosaggi rispetto al braccio P.

**Di seguito si riportano in dettaglio i risultati degli studi registrativi alla settimana 16 (esiti co-primari).**

MEASURE UP 1				MEASURE UP 2		
	UPA 15mg	UPA 30mg	P	UPA 15mg	UPA 30mg	P
<b>EASI 75</b>	69,6%	79,7%	16,3%	60,1%	72,9%	13,5%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>53,3</b>	<b>63,4</b>		<b>46,9</b>	<b>59,6</b>	
<b>IGA</b>	48,1%	63%	8,4%	38,8%	52%	4,7%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>39,8</b>	<b>53,6</b>		<b>34</b>	<b>47,4</b>	

AD UP			
	UPA 15mg + TCS	UPA 30mg + TCS	P + TCS
<b>EASI 75</b>	64,6%	77,1%	26,4%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>38,1</b>	<b>50,6</b>	
<b>IGA</b>	39,6%	58,6%	10,9%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>28,5</b>	<b>47,6</b>	

UPA è risultato superiore al placebo su tutti gli esiti secondari valutati nei tre RCT registrativi. Nello specifico nello studio AD UP riguardo alla percentuale di soggetti che hanno ottenuto una riduzione media settimanale del punteggio NRS di almeno 4 punti dal baseline, la differenza vs P è stata di +36,8% (29,7 – 43,8) con UPA 15 mg QD + TCS e di +48,8% (41,9 – 55,7) con UPA 30 mg QD + TCS.

In entrambi gli studi per UPA è stato osservato un effetto dose dipendente: per gli studi MEASURE UP 1 e 2 la stima della differenza di effetto fra i due dosaggi (15 mg QD e 30 mg QD) confrontati è di circa il 10-14% per lo score EASI75 e del 19% per lo score IGA 0/1; nello studio AD UP si è stimata una differenza di circa il 12,5% per lo score EASI75 e del 19% per lo score IGA 0/1 a favore della dose da 30 mg QD (*EMA EPAR Upadacitinib giugno 2021*). Si ricorda che la dose da 30 mg non è rimborsabile dal SSN.

I dati degli studi registrativi a 52 settimane mostrano che l'efficacia di UPA sembra mantenersi nel tempo con risultati numericamente migliori con la dose UPA 30 mg QD rispetto a UPA 15 mg QD. In particolare, nello studio AD UP alla 52° settimana sono state descritte percentuali di mantenimento della risposta come EASI75 nel 50,8% e 69% nei pazienti trattati con UPA 15 mg QD + TCS e UPA 30 mg QD + TCS, rispettivamente; del 33,5% e 45,2% per IGA 0/1 e del miglioramento  $>4$  di NRS nel 45,3% e 57,5% dei soggetti trattati rispettivamente con 15 mg QD e 30 mg QD (*Silverberg JI 2022*).

## Studio HEADS UP

Un successivo RCT di fase 3 in doppio cieco, *double dummy* ha confrontato in modo diretto UPA con DUPI **in monoterapia** in pazienti con DA moderata-grave, candidati a terapia sistemica, su esiti di efficacia e sicurezza (*Blauvelt A 2021*).

Lo studio ha coinvolto 692 pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni) randomizzati (1:1) a ricevere per 22 settimane:

- UPA 30 mg rilascio prolungato QD per via orale (n=348)
- DUPI 300 mg Q2W per via sottocutanea (n= 344) dopo una dose di carico di 600 mg

Alla settimana 16 come esito primario è stata valutata la riduzione del punteggio EASI (EASI75) e fra gli esiti secondari: la variazione % del punteggio WP-NRS dal baseline, EASI100 ed EASI90 alla 16° settimana.

### Principali risultati

Le caratteristiche della popolazione al baseline erano bilanciate fra i due gruppi di pazienti: oltre il 52% era rappresentato da maschi, circa il 30% dei soggetti aveva un'età compresa fra 40-65 di età (media 37 anni), aveva ricevuto una diagnosi di DA in media da 25 anni, il BSA era compreso fra 44% e 48%, il 50% dei pazienti aveva una malattia moderata e il 50% grave, lo score EASI era compreso fra 29 e 31 e il punteggio WP-NRS pari a 7 punti (media settimanale). **Lo studio non riporta informazioni rispetto ai trattamenti assunti dai pazienti prima dell'arruolamento.**

UPA 30 mg QD è risultato statisticamente superiore a DUPI 300 mg Q2W in quanto alla 16° settimana la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione del 75% del punteggio EASI nei due gruppi è stata del 71.0% (247/348) nel braccio trattato con UPA e 61.1% (210/344) in quello con DUPI (diff 10,0% [IC95% 2.9%-17.0%]).

EASI 90 ed EASI 100 alla 16° settimana (esiti secondari) sono stati raggiunti da un maggior numero di soggetti del gruppo UPA rispetto a DUPI: EASI90, 211 [60.6%] vs 133 [38.7%]; EASI100, 97 [27.9%] vs 26 [7.6%], rispettivamente. La percentuale di pazienti che hanno migliorato di almeno 4 punti NRS era statisticamente superiore con UPA vs DUPI 55,3% vs 35,7%

## Abrocitinib (ABRO)

L'approvazione, mediante procedura centralizzata EMA, di ABRO si è basata essenzialmente sui risultati di tre RCT registrativi:

- due RCT di fase 3 (JADE MONO-1 e JADE MONO-2) di disegno identico che hanno valutato efficacia e sicurezza di ABRO in **monoterapia** vs placebo in 387 e 391 pazienti adulti e adolescenti (dai 12 aa), rispettivamente, con DA moderata-grave candidata ad una terapia sistemica (*Simpson EL 2020 e Silverberg JI 2020*).
- un RCT di fase 3 (JADE COMPARE) che ha valutato ABRO **associato a TCS** vs placebo e vs DUPI in 837 pazienti adulti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (*Bibier T 2021*).

Nei tre studi (JADE MONO 1 e 2 e JADE COMPARE) i criteri di inclusione erano sovrapponibili: età > 12, un EASI score  $\geq 16$ , un IGA score  $\geq 3$  e un BSA  $\geq 10$  e un punteggio del prurito NRS  $\geq 4$ , alla prima visita; nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio i pazienti dovevano aver risposto non adeguatamente a corticosteroidi topici (TCS) o a inibitori della calcineurina ad uso topico (TCI) o aver assunto un trattamento sistemico o essere inelleggibili ad un trattamento topico in quanto ritenuto controindicato o non tollerato.

Il disegno degli studi prevedeva la randomizzazione in cieco ai seguenti bracci di trattamento:

<b>JADE MONO 1 (2:2:1)</b> 12 settimane	<b>JADE MONO 2 (2:2:1)</b> 12 settimane	<b>JADE COMPARE (2:2:2:1)</b> 20 settimane
- ABRO 100 mg QD (n=156)	- ABRO 100 mg QD (n=158)	- ABRO 100 mg QD + TCS (n=238)
- ABRO 200 mg QD (n=154)	- ABRO 200 mg QD (n=155)	- ABRO 200 mg QD + TCS (n=226)
- placebo (n=77)	- placebo (n=78)	- DUPI 300 mg Q2W + TCS (n=243)
		- placebo + TCS (n=131)

L'obiettivo degli RCT era quello di valutare la superiorità di ABRO vs P e gli esiti co-primari valutati alla 12° settimana erano: la percentuale di pazienti che otteneva una riduzione di almeno il 75% del punteggio EASI (EASI75) e un punteggio IGA di 0/1 associato ad una riduzione di

almeno 2 punti dello *score*. Inoltre, fra i principali esiti secondari è stato valutato il miglioramento dal baseline di almeno 4 punti dello score di valutazione del prurito PP-NRS alle settimane 2,4, 12.

### Principali risultati Studi JADE MONO 1 e JADE MONO 2 (dati *pooled*)

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani (età mediana 31 anni; il 60% aveva fra i 15 e 18 anni), il 56% era rappresentato da maschi e la durata media di malattia era di 20 anni. L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era di 25 (mediana), l'area della superficie corporea coinvolta (BSA) era del 43% (mediana).

Negli studi JADE MONO 1 e 2 i soggetti con IGA 3 (malattia moderata) erano il 63%, con IGA uguale a 4 (malattia grave) erano il 37% e il punteggio NRS come media settimanale era uguale a 7 su una scala che misura l'intensità del prurito che va da 0 a 10. Il 48% nello studio MONO 1 e il 58% dei pazienti nello studio MONO 2 aveva fatto uso solo di corticosteroidi topici (CST), il 48% e 41% rispettivamente aveva ricevuto in precedenza una terapia sistemica immunomodulante con o senza TCS.

### Gli studi non forniscono informazioni rispetto alla presenza di comorbidità (es: asma o rinite allergica).

Alla settimana 12 gli esiti co-primari sono stati raggiunti in entrambi gli studi JADE MONO:

- **IGA 0/1** associato a una riduzione di almeno 2 punti è stato raggiunto nell'**8,5%, 26% e 40,9%** dei pazienti trattati rispettivamente con P, ABRO 100 mg e ABRO 200 mg, rispettivamente (diff. assoluta  $_{ABRO\ 100mg\ vs\ P}$  17,5% [IC95% 10,9-24,2]), (diff. assoluta  $_{ABRO\ 200mg\ vs\ P}$  32,3% [IC95% 25,3-39,3]);
- **EASI75  $\geq$ 75%** è stato raggiunto nel **11,1%, 42,1%, 62,9%** dei pazienti trattati con P, ABRO 100 mg e ABRO 200 mg, rispettivamente (diff. assoluta  $_{ABRO\ 100mg\ vs\ P}$  30,9% [IC95% 23,5-38,3]), (diff. assoluta  $_{ABRO\ 200mg\ vs\ P}$  50,7% [IC95% 43,3-58,1]);

Inoltre, alla 12° settimana ABRO ha ridotto di almeno 4 punti lo score PP-NRS (esito secondario) in un numero statisticamente superiore di soggetti in entrambi gli studi:

- JADE MONO 1: + 22,5% e + 41,7% rispettivamente con la dose da 100 mg e 200 mg;
- JADE MONO 2: + 33,7% e + 43,9% rispettivamente con la dose da 100 mg e 200 mg.

### Principali risultati Studio JADE COMPARE

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani (età mediana 34 anni; il 93% aveva fra i 18 e 65 anni), il 49% era rappresentato da maschi e la durata mediana di malattia era di 22 anni; la percentuale di pazienti con asma era in media del 34% mentre nel 15% di loro la DA era associata ad un'allergia alimentare.

L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI era di 27 (mediana), l'area della superficie corporea coinvolta (BSA) era del 46% (mediana). I soggetti con IGA 3 (malattia moderata) erano il 65% e con IGA uguale a 4 (malattia grave) erano il 35%; il punteggio NRS come mediana settimanale era uguale a 7. **Lo studio non riporta informazioni rispetto ai trattamenti assunti dai pazienti prima dell'arruolamento.**

Alla settimana 12 ABRO alla dose giornaliera di 100 mg e di 200 mg in **add on a TCS** ha mostrato di essere superiore al placebo sugli esiti co-primari valutati:

- **IGA 0/1** associato a una riduzione di almeno 2 punti è stato raggiunto nel **36,6%, 48,4%, 36,5% e 14%** dei pazienti trattati con ABRO 100 mg, ABRO 200 mg, DUPI 300 mg e P, rispettivamente;
- **EASI75** è stato raggiunto nel **31,9%, 42,2%, 30,9% e 27,1%** dei pazienti trattati con ABRO 100 mg, ABRO 200 mg, DUPI 300 mg e P, rispettivamente;

Quando alla 16° settimana è stata valutata la superiorità di ABRO vs DUPI 300 mg su IGA 0/1 e EASI75 (esiti secondari) solo ABRO 200 mg QD+ TCS è risultato superiore a DUPI 300 mg Q2W + TCS:

- IGA 0/1 associato a una riduzione di almeno 2 punti è stato raggiunto nel 35% e 25,6% dei pazienti trattati con ABRO 200 mg QD, DUPI 300 mg Q2W e P, rispettivamente (diff. assoluta  $_{ABRO\ 200mg\ vs\ DUPI}$  9,4% [IC95% 0,4-18,5]);
- EASI75  $\geq$ 75% è stato raggiunto nel 40,4% e 34,7% dei pazienti trattati con ABRO 200 mg QD e DUPI 300 mg Q2W e P, rispettivamente ma la differenza fra i farmaci non ha raggiunto la significatività statistica (diff. assoluta  $_{ABRO\ 200mg\ vs\ DUPI}$  5,5% [IC95% da -3,1 a 14,1]);

Inoltre, ABRO alla dose di 100 mg QD e 200 mg QD ha dimostrato la superiorità vs P in termini di miglioramento di almeno 4 punti dello score di valutazione del prurito PP-NRS mentre tale risultato è



stato ottenuto solo con la dose da 200 mg QD quando il confronto ha riguardato DUPI 300 mg Q2W (esiti secondari valutati alla settimana 2).

In tutti gli studi registrativi è stato osservato un effetto dose dipendente; infatti, ABRO 200 mg QD ha mostrato una maggiore efficacia sugli esiti valutati rispetto alla dose da 100 mg QD.

### Studio JADE DARE

Un ulteriore RCT di fase 3 *double dummy* (JADE DARE) ha valutato efficacia e sicurezza di ABRO vs DUPI in *add on* a TCS in pazienti adulti con DA moderata-grave candidate ad una terapia sistemica (Reich K 2022).

727 pazienti adulti sono stati randomizzati a due gruppi di trattamento (1:1) ad assumere:

- ABRO 200 mg QD + TCS a media o bassa potenza (n=362)
- DUPI 300 mg Q2W + TCS a media o bassa potenza (n=365)

Lo studio della durata di 26 settimane ha valutato come esiti co-primari la risposta come miglioramento di almeno 4 punti dello score di valutazione del prurito (PP-NRS4), alla settimana 2 e una riduzione del 90% dello score EASI (EASI90), alla settimana 4 su un'ipotesi di superiorità. Come esito secondario è stato valutato lo score EASI90 alla 16° settimana su un'ipotesi di non inferiorità (margine -10%).

### Principali risultati studio JADE DARE

L'età media dei pazienti era di 36 anni, l'EASI score (medio) era pari a 28, il 60% dei soggetti aveva una forma moderata (IGA 3), il 40% una forma grave (IGA 4) e il punteggio PP- NRS (media)era di 7,4. **Si associavano co-morbilità come asma nel 28%-35% dei soggetti e la rinite allergica nel 17%- 19% di loro.**

#### Esiti co-primari

**PP-NRS4 alla settimana 2.** ABRO 200 mg QD ha ridotto di almeno 4 il punteggio PP-NRS in un numero statisticamente superiore di soggetti rispetto a DUPI 300 mg Q2W: 48% (172/357) vs 26% (93/364) con una differenza assoluta statisticamente significativa a favore di ABRO di + 22,6% [IC95% 15,8–29,5].

**EASI 90 alla settimana 4.** Un maggior numero di pazienti del gruppo ABRO ha ottenuto una riduzione EASI del 90% rispetto a DUPI: 29% (101/354) vs 15% (53/364) la differenza assoluta a favore di ABRO ha raggiunto la significatività statistica (+ 14,1% [IC95% 8,2–20,0]).

**EASI 90 a 16 settimane (esito secondario)** è stato ottenuto dal 54% del gruppo ABRO vs 42% del gruppo DUPI. La differenza assoluta fra i due gruppi è stata pari a +12,5% [IC95% 5,3,19,7]; in questo caso ABRO ha dimostrato sia la non inferiorità sia la superiorità vs DUPI.

Infine, lo studio **JADE-REGIMEN** della durata di 40 settimane ha valutato in aperto il mantenimento della risposta ottenuta con ABRO 200 mg QD, la riduzione della dose (da 200 mg a 100 mg QD) o la sua sospensione ed il recupero della risposta alla sua reintroduzione in seguito ad una riacutizzazione (Blauvelt A 2022). In questo studio si è osservato che la maggior parte dei pazienti che hanno effettuato una riduzione della dose di ABRO (da 200 mg a 100 mg QD) non ha avuto una riacutizzazione della malattia per almeno 40 settimane e che nei pazienti che manifestano una riacutizzazione la ripresa della dose da 200 mg QD + TCS ha permesso di recuperare la risposta.

### Baricitinib (BARI)

L'efficacia e sicurezza di BARI è stata valutata da EMA sulla base di tre studi registrativi, multicentrici controllati verso placebo, nello specifico:

- due RCT di fase 3 (BREEZE-AD1 e BREEZE AD2) di disegno identico che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di BARI in **monoterapia** vs placebo in 624 e 615 pazienti adulti rispettivamente, con DA moderata-grave candidata ad una terapia sistemica (Simpson EL, Lacour JP, Spelman L 2020).
- un RCT di fase 3 (BREEZE AD7) che ha valutato BARI **associato a TCS** vs placebo in 329 pazienti adulti con DA moderata-grave candidati ad una terapia sistemica (Reick K 2020).

I tre studi avevano criteri di inclusione sovrapponibili per età  $\geq 18$ , un EASI score  $\geq 16$ , un IGA score  $\geq 3$  e un BSA  $\geq 10$ , una storia di risposta inadeguata o intolleranza a steroidi topici nei 6 mesi precedenti lo screening, definita con la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- non aver raggiunto un'attività di malattia lieve dopo almeno 4 settimane di uso di TCS di potenza moderata;
- fallimento di terapia sistemica: ciclosporina, methotrexate, azatioprina, o micofenolato mofetil;
- comparsa di ADR clinicamente rilevanti con l'uso di steroidi come: atrofia cutanea, reazioni allergiche o sistemiche limitatamente agli studi BREEZE AD1 e AD2.

Il disegno degli studi prevedeva la randomizzazione in cieco ai seguenti bracci di trattamento:

<b>BREEZE AD1 (2:1:1:1)</b> 16 settimane	<b>BREEZE AD2 (2:1:1:1)</b> 16 settimane	<b>BREEZE AD7 (1:1:1)</b> 16 settimane
- BARI 1 mg QD (n=127)	BARI 1 mg QD (n=125)	- BARI 2 mg QD + TCS (n=109)
- BARI 2 mg QD (n=123)	BARI 2 mg QD (n=123)	- BARI 4 mg QD + TCS (n=111)
- BARI 4 mg QD (n=125)	BARI 4 mg QD (n=123)	- Placebo + TCS (n=109)
- Placebo (n=249)	Placebo (n=244)	

L'obiettivo degli RCT era quello di valutare la superiorità di BARI vs P e l'esito primario valutato alla 16° settimana era la percentuale di pazienti che otteneva un punteggio IGA di 0/1 associato ad una riduzione di almeno 2 punti dello score. Inoltre, fra i principali esiti secondari, alla 16° settimana, è stata valutata la percentuale di pazienti che otteneva una riduzione di almeno il 75% del punteggio EASI (EASI75) ed un miglioramento dal baseline di almeno 4 punti dello score di valutazione del prurito NRS.

#### **Principali risultati Studi BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 e BREEZE-AD7**

I pazienti arruolati erano prevalentemente giovani, l'età media era di 35 anni; quasi tutti (97%) erano sotto i 65 anni, il 63-66% era rappresentato da maschi, con una diagnosi di DA da circa di 25 anni. L'attività di malattia valutata secondo il punteggio EASI (medio) era di 31-33, il 42-50% dei pazienti aveva un IGA di almeno 4 punti e l'area della superficie corporea coinvolta (BSA) era del 51-53% (media).

In precedenza, tutti i pazienti avevano utilizzato TCS (dal 89 al 94%), TCI (dal 50% al 63%) e/o terapie sistemiche. La terapia sistemica (inclusi corticosteroidi, immunosoppressori e farmaci biologici) era stata utilizzata dal 52% al 71% dei soggetti arruolati nei tre studi. I trattamenti più comuni erano a base di corticosteroidi e ciclosporina e il motivo più comune del fallimento di un trattamento con ciclosporina è stata una risposta insufficiente (dal 43% al 58%). La ciclosporina è risultata controindicata nel 2-3% dei pazienti e sconsigliato dal punto di vista medico per il 45-50% dei pazienti.

In questi studi BARI 4 mg QD e BARI 2mg QD in monoterapia e solo BARI 4 mg QD in *add on* a TCS ha mostrato di essere superiore a placebo sull'esito primario valutato alla 16° settimana; tale risultato ha raggiunto la significatività statistica.

Riguardo agli esiti secondari, BARI 4 mg QD in monoterapia o in associazione a TCS ha migliorato significativamente la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un punteggio EASI75 e un miglioramento di almeno 4 punti del punteggio NRS.

Di seguito si riportano in dettaglio i risultati degli studi registrativi alla settimana 16 (esito primario e principali esiti secondari; in grassetto le differenze statisticamente significative).

	<b>BREEZE -AD1</b>			<b>BREEZE -AD2</b>		
	<b>BARI 4mg</b>	<b>BARI 2 mg</b>	<b>P</b>	<b>BARI 4mg</b>	<b>BARI 2 mg</b>	<b>P</b>
<i>Esito primario</i>						
<b>IGA</b>	16,8%	11,4%	4,8%	13,8%	10,6%	4,5%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>12</b>	<b>6,6</b>		<b>9,3</b>	<b>6,1</b>	
<i>Esiti secondari</i>						
<b>EASI 75</b>	24,8	18,7	8,8	21,1%	17,9%	6,1%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>16</b>	<b>9,9</b>		<b>15</b>	<b>11,7</b>	
<b>NRS</b>	21,5%	12%	7,2	18,7%	15,1%	4,7%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>14,3</b>	4,8		<b>14</b>	<b>10,4</b>	

<b>BREEZE -AD7</b>			
	<b>BARI 4 mg + TCS</b>	<b>BARI 2mg + TCS</b>	<b>P + TCS</b>
<i>Esito primario</i>			
<b>IGA</b>	30,6%	23,9%	14,7%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>16</b>	9,2	
<i>Esiti secondari</i>			
<b>EASI 75</b>	47,7%	43,1%	22,9%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>24,8</b>	20,2	
<b>NRS ≥ 4 punti</b>	44%	38,1%	20,2%
<i>Diff. vs P %</i>	<b>23,8</b>	18	

Il mantenimento dell'efficacia di BARI in monoterapia o in associazione a TCS è in corso di valutazione in uno studio di estensione il BREEZE AD3 che ha arruolato 1.373 pazienti (responder e responder parziali) che avevano completato gli studi registrativi (AD1, AD2 e AD7); i risultati a 52 settimane sono stati analizzati e pubblicati separatamente (AD1 e AD2 *Silverberg JI 2021* e AD7 *Silverberg JI 2022*).

I dati dei pazienti che continuano con la dose di 4 mg in monoterapia suggeriscono che l'efficacia del trattamento (IGA 0/1) diminuisce gradualmente nel tempo nel braccio BARI 4 mg QD (dal 45,7% al 37,5% alla settimana 52) al contrario la dose BARI 2 mg QD ha mostrato un risultato migliore (da 46,3% a 66,7% alla 52° settimana); sulla base di questi risultati la dose da 2 mg QD viene indicata in RCP come dose di mantenimento.

Infine, il mantenimento della risposta dalla 52° alla 104° settimana è stato valutato in un ulteriore RCT che ha arruolato un sottogruppo di pazienti *responder* (IGA 0/1) o *partial responder* (IGA 2) alla 52° settimana in trattamento con la dose di BARI 4 mg QD che sono stati randomizzati (1:1) a:

- mantenere la dose assunta, BARI 4 mg QD (n=84)
- ridurre la dose assunta da BARI 4mg QD a BARI 2 mg QD (n=84)

+ TCS a discrezione dello sperimentatore (*Tyssen JP 2023*).

Gli esiti valutati alla 68° e 104° settimana erano la % di pazienti con IGA 0/1, la % di pazienti con EASI75. Il gruppo di pazienti che ha continuato ad assumere BARI 4 mg QD ha mantenuto una risposta stabile in termini di IGA 0/1 dalla settimana 52 alla settimana 104 (settimana 52 [51,2%], settimana 68 [51,2%], settimana 104 [47,6%]); inoltre gran parte di loro ha mantenuto la risposta EASI75 (settimana 52 [82,1%], 68 [79,8%], 104 [73,8%]).

Nel gruppo di pazienti che ha ridotto la dose di BARI a 2 mg QD si è osservata una risposta IGA-0/1 alla settimana 52 del 51,2%, alla settimana 68 del 45,2% e alla 104° del 35,7%; mentre la risposta come EASI75 è passata dal 84,5% (settimana 52) al 58,3% (alla settimana 68) e si è mantenuta tale alla 104° settimana.

## Profilo di sicurezza dei farmaci inibitori delle Janus-kinasi (JAKi)

Gli eventi avversi più frequentemente riportati per i JAKi (upadacitinib, abrocitinib e baricitinib) negli studi sopra descritti, sono stati: la neutro-linfopenia, le infezioni, le alterazioni del profilo lipidico, l'incremento di transaminasi o di CPK e disturbi gastrointestinali.

A partire dagli anni successivi alla commercializzazione del primo farmaco di questa classe (tofacitinib) autorizzato in ambito reumatologico è stata segnalata un'aumentata incidenza di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), infezioni gravi, tromboembolismo venoso (TEV) e mortalità in pazienti con artrite reumatoide (AR) che presentavano determinati fattori di rischio ed erano stati sottoposti a trattamento con tofacitinib rispetto a coloro che assumevano inibitori del TNF-alfa. Tale osservazione è stata oggetto di grande attenzione da parte delle agenzie regolatorie internazionali (FDA, EMA) e in particolare ha portato all'apertura da parte del CHMP di EMA di due procedure di referral (*art.20 pharmacovigilance procedure*):

- alla prima nel 2019 è seguita la revisione dei dati di sicurezza di tofacitinib e l'inserimento di nuove avvertenze e controindicazioni nell'RCP del farmaco;
- la seconda nel 2022, partita in seguito a un box warning pubblicato da FDA (<https://www.fda.gov/media/151936/download>), ha portato alla revisione dei dati di sicurezza dell'intera classe dei JAKi e alla pubblicazione da parte di EMA e recepimento da parte di AIFA, di una serie di misure per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali associati all'uso degli inibitori della Janus chinasi in tutte le loro indicazioni.

Di fatto nella nota pubblicata sul sito di EMA, il CHMP ha concluso che: *“Questi medicinali devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, persone ad aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), coloro che fumano o lo hanno fatto per molto tempo nel passato e quelli ad aumentato rischio di cancro.*

*Gli inibitori della JAK devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa – TEV -) diversi da quelli sopra elencati.*

*Inoltre, ove possibile, le dosi devono essere ridotte nei gruppi di pazienti a rischio di TEV, cancro o gravi problemi cardiovascolari.”*

Il CHMP ha quindi concluso che queste avvertenze si applicano a tutte le indicazioni approvate dei JAK inibitori nei disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-conferma-le-misure-per-ridurre-al-minimo-il-rischio-di-gravi-effetti-collaterali-con-gli-inibitori-della-janus-chinasi-per-i-disturbi-infiammatori-cronici>

Tali limitazioni sono state recepite da AIFA (si veda Nota informativa importante del 16 marzo 2023 al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sugli-inibitori-della-janus-chinasi>).

## Commenti agli studi sui farmaci JAKi

Per quanto riguarda gli studi registrativi tutti i farmaci (UPA 15 mg QD e 30 mg QD, ABRO 100 mg e 200 mg QD e BARI 2 mg e 4 mg QD) in monoterapia e in associazione con TCS si sono confrontati con placebo e hanno mostrato di essere superiori sugli stessi esiti (EASI75 e IGA score) nel breve periodo (UPA e BARI a 16 settimane, ABRO a 12 settimane) e di indurre una risposta terapeutica rapida entro due mesi dall'inizio del trattamento.

Inoltre, sono disponibili RCT dove UPA 30 mg QD + TCS e ABRO 200 mg QD +TCS si sono confrontati direttamente con DUPI 300 mg Q2W + TCS. In questi confronti diretti sia UPA 30 mg che ABRO 200 mg QD hanno mostrato di essere superiori a DUPI 300 mg Q2W sui seguenti esiti: punteggio IGA alla 16° settimana per UPA e per ABRO sulla scala PP-NRS4 alla settimana 2 e su EASI90 alla settimana 4.

Si evidenzia però che per tali esiti la tempistica di valutazione era diversa e ciò rende il confronto (sia diretto che indiretto) di difficile valutazione.

Le popolazioni studiate in tutti questi studi sono di fatto sovrapponibili rispetto alla gravità, alla durata di malattia e alla presenza di comorbidità mentre la descrizione dei trattamenti assunti in precedenza non è riportata in modo omogeneo nei vari studi.

BARI in associazione con TCS ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto a quella osservata quando assunto in monoterapia e questo effetto si è mantenuto nel tempo.

Infine, il mantenimento della risposta in caso di sospensione del farmaco e/o la possibilità di riduzione della dose una volta ottenuta la risposta sono stati valutati principalmente con BARI e ABRO considerato che la necessità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento possono rappresentare scenari realistici nella pratica clinica in particolare a causa dei problemi di sicurezza segnalati per questa classe di farmaci.

L'effetto dose dipendente descritto per i JAKi è scarsamente utilizzabile nella pratica clinica tenuto conto delle raccomandazioni di sicurezza pubblicate da EMA che raccomandano di utilizzare dosaggi bassi in particolare nei pazienti con i fattori di rischio definiti.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza, anche alla luce del fatto che le decisioni di EMA per minimizzare i rischi sono state estese all'intera classe si ritiene non opportuna una descrizione puntuale degli eventi avversi per il singolo farmaco.

## Commenti del GdL

### Terapia convenzionale nella DA grave

Considerato che tutte le **indicazioni rimborsate** dei nuovi farmaci (anticorpi monoclonali e JAKi) utilizzabili per il trattamento della DA grave prevedono il fallimento/intolleranza/controindicazione della ciclosporina ed in taluni casi (JAKi), **in caso di presenza dei fattori di rischio indicati da EMA unicamente al fallimento di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore**, il GdL ritiene opportuno presentare una sintetica descrizione dei farmaci convenzionali prescrivibili come prima terapia sistemica, anche se non sono oggetto specifico di questo documento.

### CORTICOSTEROIDI SISTEMICI

Gli steroidi sistemici sono efficaci nel controllare le riaccensioni e le fasi iperacute di malattia nel paziente adulto; per tale uso vengono utilizzati, nella pratica clinica, ad una posologia iniziale massima di 0,5-1 mg/kg/die di prednisone (o equivalente) per il periodo più breve possibile (massimo 2 settimane), seguiti da una progressiva riduzione fino alla sospensione entro un mese. Va segnalato come una loro brusca interruzione sia frequentemente seguita da una rapida riaccensione del quadro. La LG EuroGuiDerm esprime una raccomandazione forte a sfavore del loro uso cronico negli adulti e nei bambini a causa dei molteplici effetti collaterali. Fornisce invece una raccomandazione positiva debole sul loro uso come rescue therapy.

### IMMUNOSOPPRESSORI

I farmaci immunosoppressori utilizzabili sono: ciclosporina A, azatioprina (*off-label*), methotrexate (*off-label*).

#### Ciclosporina-A (CsA)

Ha indicazione registrata nel trattamento della DA grave e nella LG EuroGuiDerm viene espressa una raccomandazione positiva forte sul suo utilizzo come primo farmaco sistemico nell'adulto e negli adolescenti. La scheda tecnica del farmaco non ne raccomanda l'uso nei bambini ad eccezione della sindrome nefrosica mentre la LG EuroGuiDerm ne raccomanda l'utilizzo nelle forme di DA grave a partire dai 16 anni di età. Nella pratica clinica la dose utilizzata nell'adulto, nella fase di riaccensione della malattia è di 4 - 5 mg/kg/die in due somministrazioni (mattino e sera) e viene attuata una riduzione graduale dopo 4-6 settimane alla dose minima sufficiente per mantenere l'effetto clinico (mediamente 2,5-3 mg/kg/die).

La durata del trattamento è abitualmente compresa fra 3 e 12 mesi.

La CsA ha una finestra terapeutica ristretta ed a causa dei suoi possibili gravi effetti collaterali (in particolare insufficienza renale ed ipertensione arteriosa) è raccomandata l'applicazione di un rigoroso protocollo di vigilanza. Quello proposto nella LG EuroGuiDerm suggerisce un monitoraggio periodico di pressione arteriosa (PA), emocromo completo, funzionalità renale ed epatica (inclusa GGT). IL GdL concorda sulla opportunità di eseguire settimanalmente il monitoraggio della PA e di programmare un controllo di emocromo completo, funzionalità renale ed epatica al baseline, dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento e poi ogni 3 mesi.

#### Methotrexate (MTX)

Il suo meccanismo di azione nella DA non è del tutto chiaro, è stata recentemente proposta la sua attività inibitoria sulla via JAK/STAT (*Alqarni AM 2020*).

Nonostante il MTX sia utilizzato da anni nel trattamento della DA, ci sono solo pochi studi randomizzati che ne abbiano valutato l'efficacia, che viene quindi desunta soprattutto da serie di casi ed opinioni di esperti. Viene usato alla posologia di 10-15 mg/settimana, fino ad un massimo di 25 mg/settimana, sempre in associazione ad una bassa dose settimanale di acido folico per ridurre la tossicità. Può essere considerato moderatamente efficace, nel trattamento della DA al pari di azatioprina. Va segnalato come la lentezza della comparsa dell'efficacia possa in qualche modo rendere meno evidenti i suoi effetti

positivi. È generalmente ben tollerato e sicuro. La bassa qualità delle prove rende bassa anche la certezza della sua efficacia sulla qualità della vita, sul prurito e sui segni clinici di malattia.

Nella LG EuroGuiDerm viene espressa una raccomandazione positiva debole per l'uso nelle forme gravi negli adulti, bambini e adolescenti. Il suo utilizzo è *off-label* in tutte le fasce di età per cui nella prescrizione debbono essere applicate le regole definite per tale uso a livello di ogni singola realtà locale.

### **AZATIOPRINA (AZA)**

È il profarmaco dell'antimetabolita 6-mercaptopurina (6-MP) nel quale viene rapidamente convertito in vivo e che a sua volta esercita il suo effetto immunosoppressivo tramite i suoi metaboliti (nucleotidi della tioguanina - TGNs) che incorporandosi nel DNA ne inibiscono la sintesi. Il deficit di tiopurina S-metyltransferasi (TPMT) ne aumenta la tossicità, abitualmente a carico dell'apparato gastroenterico e del midollo osseo. Nella pratica clinica viene utilizzata alla posologia iniziale di 0,50 -1 mg/Kg/die, aumentando progressivamente la dose fino a raggiungere mediamente un dosaggio di 2,5-3 mg/kg/die. AZA ha una latenza nella comparsa dell'effetto, almeno in parte legata alla necessità di incrementare lentamente la dose. La certezza della sua efficacia nel migliorare le manifestazioni dermatologiche, il prurito e la qualità della vita è limitata dalla bassa qualità delle prove di efficacia disponibili.

La LG EuroGuiderm esprime una raccomandazione positiva debole per il trattamento delle forme gravi, degli adulti, bambini e adolescenti. Il suo utilizzo è *off-label* in tutte le fasce di età per cui nella prescrizione debbono essere applicate le regole definite per tale uso a livello di ogni singola realtà locale.

## Considerazioni del GdL nei pazienti adulti con DA grave

### Scelta fra dupilumab e tralokinumab

Sulla base:

- dei risultati degli studi registrativi e delle criticità rilevate negli studi stessi,
- delle decisioni di AIFA sulla rimborsabilità e sulle limitazioni definite dagli strumenti prescrittivi (registro/scheda di prescrizione),

**premessato che:**

la scelta di iniziare il trattamento con un anticorpo monoclonale in un paziente con DA, deve obbligatoriamente rispettare i seguenti criteri:

- attività di malattia grave (EASI<sub>≥</sub>24),
- essere candidati alla terapia sistemica,
- inefficacia di un precedente trattamento con ciclosporina eseguito alle dosi adeguate per almeno 3 mesi,
- controindicazione clinica o non tollerabilità alla ciclosporina

poiché non esistono studi di confronto diretto fra i due anticorpi monoclonali, non sono attualmente disponibili dati solidi che consentano di trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un principio attivo rispetto all'altro, in termini di efficacia e sicurezza, nell'uso prevalente dell'adulto.

Tenuto conto delle caratteristiche fenotipiche del paziente e del profilo di tossicità/tollerabilità di ognuno dei due farmaci,

**il GdL esprime le seguenti considerazioni:**

#### **dupilumab**

dovrebbe essere considerato preferenzialmente in presenza di:

- altre comorbidità infiammatorie di tipo 2 (asma, rinosinusite cronica con poliposi nasale, esofagite eosinofila<sup>o</sup>) per le quali il farmaco è rimborsato SSN;

#### **tralokinumab** (obbligatoriamente associato a corticosteroidi topici)

dovrebbe essere considerato preferenzialmente in presenza di:

- anamnesi dettagliata di congiuntivite grave pregressa o in atto.

<sup>o</sup> il farmaco è attualmente in negoziazione AIFA per cui questa raccomandazione sarà applicabile quando/se dupilumab sarà rimborsato SSN.



## Scelta fra upadacitinib, abrocitinib e baricitinib

Sulla base:

- dei risultati degli studi registrativi e delle criticità rilevate negli studi stessi,
- delle limitazioni d'uso decise da EMA in seguito alla procedura di revisione dei dati di sicurezza recentemente conclusa sui JAKi,
- del recente recepimento di tali limitazioni da parte di AIFA,
- dei criteri di rimborsabilità decisi da AIFA e definiti nella scheda di prescrizione,

### **premesse che:**

la scelta di iniziare il trattamento con un JAKi in un paziente con DA, deve obbligatoriamente rispettare i seguenti criteri:

- età  $\geq$  18 anni,
- attività di malattia grave (EASI $\geq$ 24),
- essere candidati alla terapia sistemica,
- utilizzo dei dosaggi più bassi dei tre farmaci (*vedi Tabella 1*)
- **in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA** (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, come infarto del miocardio o ictus; fumatori o ex-fumatori di lunga durata; maggior rischio di cancro):
  - in caso di fallimento<sup>6</sup> del trattamento con ciclosporina.
- **in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA:**
  - unicamente al fallimento<sup>5</sup> di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e dupilumab o tralokinumab) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.
- baricitinib solo in combinazione con i corticosteroidi topici

e considerato che:

- le casistiche rappresentate negli studi registrativi sono molto simili,
- non sono disponibili studi di confronto diretto fra i due JAKi,
- gli studi di efficacia e sicurezza hanno avuto una durata breve in rapporto alla potenziale durata del trattamento,
- l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata,

### **il GdL ritiene che:**

non è attualmente possibile trarre indicazioni conclusive sulla scelta di un JAKi rispetto all'altro nell'uso prevalente e per le dosi attualmente rimborsate. La scelta del singolo farmaco dovrà tener conto della presenza di possibili comorbilità che possono beneficiare dello stesso farmaco.

---

<sup>6</sup> il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

## **Scelta fra un anticorpo monoclonale (dupilumab, tralokinumab) e un JAKi (upadacitinib, abrocitinib e baricitinib) nella popolazione adulta**

Nella scelta della strategia terapeutica nei pazienti con DA grave candidata alla terapia sistemica che hanno fallito un trattamento con ciclosporina o presentino intolleranza o controindicazioni a tale farmaco:

### **il GdL ritiene che si debba prestare particolare attenzione:**

- alla individuazione delle comorbidità o degli stili di vita che possono rappresentare un fattore di rischio per eventi avversi<sup>7</sup>, al fine di ridurre al minimo i rischi di tossicità della terapia con particolare riferimento ai fattori di rischio che limitano l'uso dei JAKi (secondo quanto stabilito dai criteri EMA);
- alla coesistenza di altre patologie infiammatorie croniche, anche non atopiche, candidate al o in trattamento sistemico con un anticorpo monoclonale inibitore dell'IL-4/IL-13 o un JAKi, al fine di individuare il trattamento che possa essere più appropriato per quello specifico paziente anche rispetto alle sue comorbidità. Per favorire tale processo dovrebbero essere istituiti percorsi diagnostico terapeutici finalizzati alla presa in carico dei pazienti;
- al rischio di interazioni farmacologiche che possano determinare una aumentata probabilità di eventi avversi. Ad esempio, interazione fra estroprogestinici e JAKi rispetto al potenziale aumento del rischio tromboembolico;
- a concordare la scelta terapeutica col paziente dopo averlo adeguatamente informato.

### **Inoltre, il GdL ritiene, in coerenza con gli altri documenti di indirizzo regionale sulla definizione del posto in terapia dei farmaci, che:**

nella scelta della strategia terapeutica, avendo la disponibilità di tutti i farmaci rimborsati, **per garantire la sostenibilità e l'efficienza del sistema**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche,

#### **si dovrebbero comunque privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità.**

Nell'ambito di tale valutazione dovrebbero anche essere considerati gli esami di laboratorio previsti per l'inizio del trattamento e per la sua prosecuzione.

---

<sup>7</sup> La LG EULAR 2022 sulla Artrite Reumatoide (Smolen JS 2023) riporta gli eventi clinici da considerare:

- Età > 65aa
- Storia di fumo attivo o pregresso,
- Altri fattori di rischio CV (diabete, obesità, ipertensione)
- Altri fattori di rischio per neoplasie (neoplasia presente o pregressa storia neoplastica escluse le neoplasie cutanee NON melanoma trattate con successo)
- Fattori di rischio per eventi tromboembolici (storia di IMA, scompenso cardiaco, neoplasia, disordini coagulativi ereditari o pregresse trombosi, terapia con contraccettivi orali combinati o TOS, interventi di chirurgia maggiore o necessità di immobilizzazione).

## Bibliografia

- Calzavara-Pinton P et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDemaSt), the Italian association of Hospital Dermatologists and Public Health (aDoI), the Italian association of Hospital and territorial allergists and Immunologists (aallto), the Italian Society of allergy, asthma and Clinical Immunology (SlaaIC), the Italian Society of Pediatric allergy and Immunology (SlaIP), the Italian Society of allergological, occupational and environmental Dermatology (SIDaPa), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). Italian Journal of Dermatology and Venereology 2021;156(2):184-97).
- Megna M, Patruno C, Balato A, et al. Italian Adult Atopic Dermatitis Study Group. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. Arch Dermatol Res 2017;309:443-52.
- Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. JEADV 2020, 34, 2717–2744.
- Sidbury et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies J Am Acad Dermatol 2023;89(1): e1-e20.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. Version 2.1, December 2022.
- Simpson EL et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335-48.
- Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389: 2287–303.
- de Bruin-Weller M et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE) British Journal of Dermatology 2018;178:1083–1101.
- EMA EPAR Dupilumab luglio 2017. Assessment report dupilumab (Dupixent®) Procedure No. EMEA/H/C/004390/0000. 20 luglio 2017. Disponibile online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- Wallenberg A et al Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). British Journal of Dermatology 2021;184:437–449.
- Silverberg JI et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. British Journal of Dermatology 2021;184:450–463.
- Guttman-Yassky E et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate doubleblind, randomised controlled phase 3 trials). Lancet 2021;397:2151-68.
- Reich K et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397:2169–81.
- EMA EPAR Upadacitinib giugno 2021. Assessment report upadacitinib (Rinvoq®) Procedure No. EMEA/H/C/004760/X/0006/G. 24 giugno 2021. Disponibile online:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-x-0006-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

- Silverberg JI et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(3):978-987.
- Blauvelt A et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* 2021;157(9):1047-55.
- Simpson EL et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet* 2020;396:255–66.
- Silverberg JI et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* 2020; 156(8):863-873.
- Bibier T et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1101-12.
- Reich K Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:273–82.
- Blauvelt A et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:104-12.
- Simpson EL, Lacour JP, Spelman L et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *British Journal of Dermatology* 2020; 183:242–255.
- Reick K Efficacy and Safety of Baricitinib Combined with Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-1343.
- Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responders or partial responders: an extension study of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157(6):691–699.
- Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Long-Term efficacy (up to 68 weeks) of baricitinib in combination with topical corticosteroids in adult patients with moderate-to-Severe atopic dermatitis: analysis of treatment responders, partial responders and nonresponders originating from study BREEZE-AD7. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:1036–1045.
- Thyssen JP, Werfel T, Barbarot S et al. Maintained improvement in physician- and patient-reported outcomes with baricitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis who were treated for up to 104 weeks in a randomized trial. *Journal of Dermatological Treatment* 2023; 34:1 2190430, DOI:10.1080/09546634.2023.2190430.
- Alqarni AM, Zeidler MP et al. How does methotrexate work? *Biochem Soc Trans.* 2020;48; 559-567.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18.