

Gli inibitori delle Janus Chinasi: tra indicazioni autorizzate secondo scheda tecnica e rimborsabilità dal Servizio Sanitario Nazionale

La Società Italiana di Reumatologia, in seguito alle limitazioni alla prescrizione degli inibitori delle Janus Chinasi (JAKi) introdotte dall’Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), ha stilato il presente documento per fare chiarezza su condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità riportati nelle schede di prescrizione cartacee.

I JAK inibitori sono entrati a far parte dell’armamentario terapeutico per l’artrite reumatoide (AR) a partire dal 2012, con l’approvazione da parte della Food and Drug Administration del capostipite della classe, il tofacitinib. L’European Medical Agency (EMA) ha approvato i primi 2 JAKi (baricitinib e tofacitinib) nei primi mesi del 2017. Attualmente in Italia sono disponibili sul mercato 4 diverse molecole – baricitinib, tofacitinib, upadacitinib e filgotinib, indicati nel trattamento dell’AR; inoltre, tofacitinib e upadacitinib sono indicati anche per il trattamento dell’artrite psoriasica (AP) e upadacitinib per la spondilite anchilosante (SA).

Al netto dei dati di efficacia e sicurezza evidenziati dagli studi registrativi, le caratteristiche distintive di questa classe di farmaci includono la somministrazione orale, la rapidità d’azione, l’efficacia in monoterapia e la breve emivita, quest’ultima rende ragione di una buona gestibilità nel caso in cui si renda necessaria una sospensione del farmaco per qualsiasi motivazione (ad esempio reazioni avverse o procedure chirurgiche pianificate o gravidanza non programmata).

A Novembre 2022, EMA ha concluso l’iter di revisione dei dati di sicurezza dei JAKi formulando misure per minimizzare il rischio di eventi avversi potenzialmente associati all’intera classe. Il 23 gennaio 2023 sono state pubblicate le indicazioni dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) per ridurre il rischio di effetti collaterali gravi, inclusi eventi cardiovascolari maggiori, eventi tromboembolici, neoplasie ed infezioni da virus varicella zoster, associati all’impiego di inibitori delle Janus Chinasi per il trattamento di patologie infiammatorie croniche. EMA suggerisce che questi farmaci vengano utilizzati solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate in soggetti: 1) di età pari o superiore a 65 anni, 2) a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio e stroke), 3) soggetti che fumano o che lo hanno fatto per lungo tempo in passato e 4) soggetti a maggior rischio neoplastico. Inoltre, EMA suggerisce cautela nei pazienti con fattori di rischio tromboembolico

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>).

L'avvertenza dell'EMA si basa principalmente sui dati dello studio ORAL Surveillance, studio clinico di fase 3b/4, in aperto, che ha avuto l'obiettivo di comparare tofacitinib (5 mg e 10 mg due volte al giorno) e inibitori del TNF (TNFi) (adalimumab o etanercept) in pazienti di età >50 anni con AR attiva ed almeno uno tra i seguenti fattori di rischio aggiuntivi: fumo di sigaretta, ipertensione, HDL <40 mg/dl, diabete mellito, storia familiare di malattie cardiovascolari, AR con manifestazioni extra-articolari, storia di malattia coronarica (1). Lo studio ORAL Surveillance, effettuato su richiesta di FDA, ha arruolato 4632 pazienti seguiti per uno follow-up mediano di 4 anni e ha fallito nel dimostrare la non inferiorità del tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF in termini di eventi cardiovascolari maggiori e neoplasie maligne esclusi i tumori cutanei non-melanoma (1). Le analisi post-hoc dello studio suddetto hanno dimostrato che le differenze nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e neoplasie interessavano prevalentemente alcuni gruppi a rischio, soprattutto i fumatori attuali e gli ex fumatori, i soggetti di età \geq 65 anni e i soggetti con pregressi eventi cardiovascolari. Oltre ai dati degli studi clinici registrativi dei 4 JAKi e all'ORAL Surveillance, EMA ha preso in considerazione anche quelli riportati nello studio BI023, studio osservazionale multicentrico che ha comparato baricitinib e TNFi evidenziando un rapporto dei tassi di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e tromboembolici pari a 1.54 (95%CI 0.93 - 2.54) e 1.51 (95%CI 1.10 - 2.08), rispettivamente (2). Gli studi ORAL Surveillance e BI023 sono stati condotti su pazienti affetti da AR, malattia che non trattata o trattata in modo inadeguato è associata a un aumento intrinseco del rischio di complicanze cardiovascolari (3) e tromboemboliche (4,5), nonché a un aumento del rischio di linfoma e di altri tumori maligni (6). Ad oggi non esistono studi analoghi condotti su pazienti affetti da altre patologie infiammatorie.

Il 9 e 10 marzo 2023 sono state pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale l'aggiornamento della scheda di prescrizione cartacea dei farmaci JAKi nel trattamento dell'artrite psoriasica (tofacitinib, upadacitinib) e nella spondilite anchilosante [(Determina n. DG/62/2023 (23A01339) e DG/64/2023) (23A01343)] e la nuova scheda di prescrizione cartacea per i farmaci JAKi (baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib) per l'artrite reumatoide (Determina n. DG/67/2023; 23A01345) [(GU Serie Generale n.58 del 09-03-2023); (GU Serie Generale n.59 del 10-03-2023)]. Con determina del 20 aprile 2023 [GU Serie Generale n.99 del 28-04-2023, Determine DG/194/2023 (23A02491), DG/195/2023 (23A02492) e DG/196/2023 (23°02493)] le schede di rimborsabilità sono state aggiornate.

Appropriatezza prescrittiva

La scheda AIFA riporta separatamente le indicazioni autorizzate e quelle rimborsate dal Sistema Sanitario Nazionale dei JAKi. Nella scheda per l'AR, ad esempio, viene ribadito che "baricitinib, filgotinib, tofacitinib e upadacitinib sono indicati per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). I principi attivi possono essere usati in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX)" (con l'eccezione del tofacitinib, indicato in monoterapia solo in caso di intolleranza o inappropriata del MTX). Analogamente, le schede per AP e SA confermano le indicazioni riportate nelle schede tecniche dei 4 farmaci JAKi. Le schede di prescrizione cartacea, infatti, non sostituiscono le schede tecniche (Tabella 1).

Nei pazienti con AR, AP e SA, AIFA restringe la rimborsabilità dei JAK inibitori alle seguenti condizioni:

- in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): a seguito di risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più DMARD e al fallimento del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l'indicazione.
- in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al *fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l'indicazione.

L'aggiornamento del 20 aprile specifica che il fallimento delle opzioni terapeutiche rimborsate per ciascuna indicazione si riferisce a "tutte quelle ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore". L'autonomia prescrittiva del clinico non dovrebbe comunque prescindere dal confronto tra reumatologo curante e paziente, considerata l'importanza della condivisione della scelta terapeutica (7-9).

Inoltre, AIFA specifica che per *fallimento* si intende l'inefficacia o perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi ma anche la presenza di fattori che controindichino il trattamento con TNFi, anti-interleuchine e altri farmaci biotecnologici (rituximab e abatacept) e sintetici mirati (apremilast). Ogni paziente candidato al trattamento con un JAK inibitore secondo la scheda tecnica dei diversi farmaci, da distinguere dalla nuova scheda AIFA sulla rimborsabilità degli stessi, dovrà essere sottoposto ad una adeguata valutazione del rischio individuale di potenziali effetti collaterali di speciale interesse e la decisione sul trattamento dovrà essere frutto della condivisione tra reumatologo curante e paziente.

Anche nei pazienti già in trattamento con un JAK inibitore andrà valutato il rapporto rischio/beneficio. L'aggiornamento delle schede AIFA, infatti, suggerisce che nei soggetti con fattori di rischio, "ove il medico prescrittore ritenga clinicamente opportuno/possibile prescrivere trattamenti alternativi, il JAKi

dovrà essere sostituito con un'altra molecola". Ugualmente, nei pazienti senza fattori di rischio, la prosecuzione della terapia dovrà essere valutata in base al rapporto rischio/beneficio e discussa con il paziente. Nei pazienti in cui l'obiettivo terapeutico sia stato raggiunto, dunque, la scheda AIFA non deve essere interpretata come un divieto alla prosecuzione della terapia, anche in presenza di fattori di rischio: il bilancio tra la possibilità di andare incontro ad eventi avversi e l'eventuale effetto deleterio della sospensione della terapia sull'attività di malattia andrà valutato e condiviso con ogni singolo paziente. Il trattamento deve privilegiare il miglior controllo possibile dell'attività di malattia (remissione o bassa attività di malattia), evitando l'uso cronico dei glucocorticoidi e antinfiammatori non steroidei, associati ad un aumento del rischio cardiovascolare (10).

Come valutare il rischio cardiovascolare, tromboembolico e neoplastico.

Aspetto non trascurabile riguarda la valutazione del rischio di eventi avversi potenzialmente associati alla terapia con farmaci JAKi, e non solo. Se il dato anagrafico - l'età > 65 anni - è insindacabile e non modificabile, l'interpretazione degli altri fattori di rischio potrebbe essere non univoca e comunque modificabile con adeguato intervento sullo stile di vita o con farmaci. L'AIFA, recependo l'avvertenza dell'EMA, decreta la non rimborsabilità nei soggetti "a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro".

Rischio cardiovascolare

In base alle raccomandazioni EULAR per la gestione del rischio cardiovascolare la determinazione del profilo di rischio di ogni singolo paziente deve basarsi su algoritmi che utilizzando valori quali il sesso, l'età, lo stato di fumatore, la pressione arteriosa, il profilo lipidico e la presenza di diabete mellito (11). L'EULAR raccomanda di utilizzare linee guida nazionali o, se non disponibili, l'algoritmo SCORE (11). In Italia, il Dipartimento malattie cardiovascolari, endocrino-metaboliche e invecchiamento dell'Istituto Superiore di Sanità coordina dal 1998 le attività del "Progetto Cuore", inclusa la derivazione e validazione di carte del rischio e software di valutazione del punteggio individuale per la predizione del rischio cardiovascolare in soggetti di età compresa tra 35 (rischio individuale) o 40 anni (carte del rischio) e 69 anni (<https://www.cuore.iss.it/altro/cuore>). Il calcolo del rischio include i seguenti parametri: sesso, età, abitudine tabagica, valore della pressione sistolica, valore del colesterolo totale e HDL, diabete mellito, ipertensione arteriosa (<https://www.cuore.iss.it/valutazione/calc-rischio>). E' opportuno sottolineare che l'identificazione dei soggetti a rischio non si basa sul contributo dei fattori di rischio considerati singolarmente ma tiene conto della loro valutazione globale. Il punto nodale, inoltre, è che nei pazienti

affetti da AR, accanto ai fattori tradizionali, bisogna tener conto del rischio insito alla malattia infiammatoria sistemica con un aumento della probabilità di evento cardiovascolare maggiore stimato a livello internazionale di 1,5 (11).

In accordo con le raccomandazioni per la gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da AR stilate dal gruppo di studio CORDIS della Società Italiana di Reumatologia, in presenza di elevata attività di malattia e fattori prognostici negativi, nei pazienti in terapia con glucocorticoidi o farmaci anti-infiammatori non steroidei che abbiano fallito più DMARDs e in presenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali il punteggio individuale di rischio andrebbe calcolato a prescindere dalla scelta terapeutica (12). Nei pazienti affetti da AP e SA la valutazione del rischio cardiovascolare dovrà basarsi, analogamente a quanto indicato per l'AR, sull'algoritmo del Progetto Cuore. Sono considerati avere una probabilità elevata di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore i soggetti con rischio $\geq 20\%$. La versione aggiornata dell'algoritmo della European Society of Cardiology (SCORE2) può essere utilizzata in alternativa all'algoritmo del Progetto Cuore in pazienti di età inferiore o superiore a 70 anni. Sono da considerarsi ad alto rischio soggetti con punteggio ≥ 15 se di età >70 anni, ≥ 10 se di età compresa tra 50 e 69 e > 7.5 se di età < 50 anni (13, 14). Importante, inoltre, l'opportunità di intervenire sui singoli fattori di rischio modificabili con strategie terapeutiche mirate a migliorare il profilo di rischio del singolo paziente, condividendo con il paziente, il medico di medicina generale e/altri specialisti l'approccio più adeguato.

Rischio neoplastico

Le neoplasie maggiormente riportate nello studio ORAL Surveillance sono linfoma e tumore del polmone. Per tali neoplasie, ad oggi, non c'è alcuna indicazione allo screening. In assenza di raccomandazioni per la valutazione del rischio neoplastico nei pazienti affetti da artriti infiammatorie, sono da considerarsi a maggiore rischio i pazienti con pregressa neoplasia, pazienti con lesioni precancerose o con anamnesi familiare positiva per neoplasie eredo-familiari (mammella, ovaio, colon, melanoma familiare, tumori neuroendocrini familiari). È da ricordare che il rischio neoplastico è maggiore nei soggetti fumatori.

In assenza di specifiche raccomandazioni, i pazienti affetti da AR, AP e SA dovrebbero eseguire lo screening oncologico come raccomandato per la popolazione generale.

Rischio tromboembolico

Il rischio di tromboembolico venoso è frutto dell'interazione tra fattori genetici, ambientali e metabolici che hanno un peso differente nello sviluppo dell'evento trombotico (15). Nella stima del rischio tromboembolico secondo il Padua Score - impiegato per identificare pazienti a rischio tromboembolico tale da giustificare la profilassi con anticoagulanti al momento dell'ospedalizzazione, accanto ai fattori demografici vanno tenuti in considerazione i seguenti fattori scatenanti: 1) neoplasia attuale (pazienti con metastasi locali o a distanza e/o nei quali è stata eseguita una chemioterapia o una radioterapia nei 6 mesi precedenti), 2) pregressa trombosi venosa profonda, 3) allettamento (per almeno 3 giorni), 4) trombofilia geneticamente determinata o acquisita (deficit dell'antitrombina III, della proteina C o S, fattore V Leiden e mutazione G20210A della protrombina in omozigosi, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi), 5) trauma e/o intervento chirurgico recente (≤ 1 mese), 6) età >70 anni, 7) scompenso cardiaco e/o respiratorio, 8) infarto del miocardio o stroke ischemico, 9) infezioni acute o malattie reumatologiche, 10) obesità (BMI ≥ 30), 11) terapia ormonale. Tale score, attribuisce diverso peso ai diversi fattori, con 3 punti per neoplasie, pregresso evento tromboembolico, allettamento e trombofilia, 2 punti attribuiti ai traumi e 1 punto per tutti gli altri fattori di rischio.

Gestione del paziente già in terapia con JAK inibitori

L'AIFA definisce l'indicazione per l'avvio della terapia con JAK inibitori nei pazienti refrattari ad altri trattamenti, chiarendo che la scelta della terapia deve basarsi sulla valutazione di tutte le opzioni clinicamente opportune/possibili. La valutazione del rischio cardiovascolare, tromboembolico e neoplastico è mandatoria in tutti i pazienti con artrite cronica. Rimane invece incerto il comportamento da adottare in quei pazienti che sono già in terapia con JAK inibitori e che abbiano compiuto i 65 anni di età in corso di trattamento. Questi sono spesso pazienti poli-trattati che hanno iniziato la terapia con JAK inibitori dopo il fallimento di altri farmaci con differente meccanismo d'azione e che dovranno essere sottoposti ad una attenta e frequente rivalutazione. Se il trattamento con JAKi ha permesso di raggiungere l'obiettivo terapeutico - remissione o bassa attività di malattia - considerando la riduzione globale del rischio cardiovascolare, tromboembolico e neoplastico per il decadere del contributo della malattia attiva e per il fatto che il paziente non assume glucocorticoidi ed anti-infiammatori non steroidei, la terapia con JAK inibitori, dopo attenta rivalutazione dei rischi, può non essere sospesa. Per il paziente che ha raggiunto l'obiettivo terapeutico, il curante dovrebbe decidere, in accordo con il paziente, se proseguire o meno la terapia dopo avere informato sui possibili rischi e sui benefici che derivano dall'opportunità di continuare una terapia efficace.

Ove il paziente presenti una malattia ancora attiva, in accordo con la strategia treat-to-target, dovrà essere presa in considerazione la sospensione del trattamento in corso con il JAK inibitore in favore di un altro farmaco con diverso meccanismo d'azione, se disponibile e opportuno, o anche di un altro farmaco JAK inibitore.

In conclusione, l'aggiornamento della scheda AIFA restituisce al reumatologo curante un ruolo centrale nella gestione dei pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite, ruolo che richiede di ponderare e condividere i rischi e i benefici di ogni decisione terapeutica. Il ruolo del clinico è quello di curare al meglio la malattia infiammatoria, tenendo in considerazione possibili eventi avversi dei farmaci e comorbidità, ma ancora prima ponendosi l'obiettivo di raggiungere il target terapeutico prefissato. *

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326.
2. Salinas CA, et al, Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther.* 2023 Feb;10(1):201-223.
3. Avina-Zubieta JA et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1524-9.
4. Li L et al. The risk and trend of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 5;60(1):188-195.
5. Omair MA et al. Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis: The Added Effect of Disease Activity to Traditional Risk Factors. *Open Access Rheumatol.* 2022 Oct 17;14:231-242.
6. Simon TA et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:212.
7. Roubille C et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):480-9.

8. 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 Jan;82(1):3-18.
9. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-712.
10. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19-34.
11. Agca R et al, EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28.
12. Cacciapaglia F et al, Italian recommendations for the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a position paper of the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) Study Group of the Italian Society of Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2023 Mar 2. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hyaki6.
13. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021 Jul 1;42(25):2439-2454.
14. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021 Jul 1;42(25):2455-2467.
15. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011 Apr;9(2):120-38.

*Redatto dal Consiglio Direttivo SIR con la collaborazione di Fabio Cacciapaglia, Francesca Romana Spinelli, Roberto Caporali, Fabrizio Conti, Florenzo Iannone.

Tabella 1. Indicazioni riportate nelle schede tecniche di baricitinib, filgotinib, tofacitinib e upadacitinib

FARMACO	INDICAZIONI
baricitinib	<p>Baricitinib è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Baricitinib può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.</p> <p>La dose di baricitinib è di 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg è raccomandata per pazienti ad alto rischio di tromboembolismo venoso, eventi cardiovascolari maggiori e neoplasia maligna, per i pazienti di età \geq 65 anni e per i pazienti con una storia di infezioni croniche e ricorrenti. Una dose di 4 mg al giorno può essere considerata per i pazienti che non abbiano raggiunto un controllo adeguato dell'attività della malattia con una dose di 2 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con 4 mg una volta al giorno e sono candidabili per una riduzione progressiva della dose.</p>
filgotinib	<p>Filgotinib è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Jyseleca può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato.</p> <p>La dose raccomandata di filgotinib per i pazienti adulti è di 200 mg una volta al giorno. Negli adulti che presentano un aumentato rischio di tromboembolismo venoso, eventi cardiovascolari maggiori e neoplasie maligne, la dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno, che può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno in caso di insufficiente controllo di malattia. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.</p>
tofacitinib	<p>Tofacitinib in associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Tofacitinib può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.</p> <p>Tofacitinib in associazione a MTX è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia.</p> <p>Tofacitinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva che hanno risposto in modo inadeguato alla terapia convenzionale.</p>

	<p>Tofacitinib è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in fase attiva (poliartrite con fattore reumatoide positivo [RF+] o negativo [RF-] e oligoartrite estesa) e dell'artrite psoriasica (PsA) giovanile in pazienti di età pari o superiore a 2 anni, che hanno risposto in modo inadeguato alla precedente terapia con DMARD. Tofacitinib può essere somministrato in associazione con metotrexato (MTX) o in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.</p>
upadacitinib	<p>Upadacitinib è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.</p> <p>Upadacitinib è indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.</p> <p>Upadacitinib è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva nei pazienti adulti con segni oggettivi di infiammazione, come indicato dai livelli elevati di proteina C-reattiva) e/o dalla risonanza magnetica per immagini, che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei.</p> <p>Upadacitinib è indicato nel trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.</p>

Le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego riportate nelle schede tecniche aggiornate dei 4 farmaci recitano quanto segue:

[baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib] deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come i fumatori o coloro che hanno fumato in passato per lungo tempo);
- con fattori di rischio per tumori maligni (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno)