

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

16 Marzo 2023

Cibinco (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) e Xeljanz (tofacitinib) – Raccomandazioni aggiornate per ridurre al minimo i rischi di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori, infezioni gravi, tromboembolismo venoso e mortalità associati all'uso di inibitori delle Janus chinasi (JAK inibitori).

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

AbbVie, Galapagos, Eli Lilly e Pfizer, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco, desiderano informarla di quanto segue:

Riepilogo

- È stata osservata 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 presentano determinati fattori di rischio e sono sottoposti a trattamento con JAK inibitori rispetto a coloro che assumono inibitori del TNF-alfa.
- Questi rischi sono considerati effetti di classe e rilevanti per tutte le indicazioni approvate di JAK inibitori nelle patologie infiammatorie e dermatologiche.
- Questi JAK inibitori devono essere utilizzati solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate in pazienti:
 - di età pari o superiore a 65 anni;
 - fumatori o che sono stati fumatori per molto tempo;
 - con altri fattori di rischio cardiovascolare o di neoplasia maligna.
- Il trattamento con JAK inibitori deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con fattori di rischio di TEV diversi da quelli sopra elencati.
- Sono state aggiornate le raccomandazioni sul dosaggio per alcuni gruppi di pazienti con fattori di rischio.
- A tutti i pazienti si raccomanda un esame dermatologico periodico.
- I medici prescrittori devono informare i pazienti dei rischi associati all'uso di JAK inibitori.

Dati disponibili sulla sicurezza

I JAK inibitori Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) e Xeljanz (tofacitinib) sono approvati per il trattamento di diverse patologie infiammatorie croniche (artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale non radiografica, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata). Le indicazioni approvate per i diversi medicinali variano, come riportato nelle rispettive informazioni di prodotto.

Nel marzo 2021 è stata inviata una Nota Informativa Importante (NII) su Xeljanz (tofacitinib)¹ agli operatori sanitari, informandoli che i dati ottenuti a seguito del completamento di uno studio clinico (A3921133)² in pazienti con AR di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, suggeriscono un maggiore rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e neoplasie maligne (escluso il cancro della cute non-melanoma (NMSC)) con tofacitinib, rispetto ai pazienti trattati con un inibitore del TNF-alfa.

Nel luglio 2021 è stata inviata una ulteriore NII³ per fornire informazioni sull'aumento dell'incidenza di infarto miocardico, cancro del polmone e linfoma con tofacitinib rispetto ai soggetti che assumevano inibitori del TNF-alfa osservato nello stesso studio clinico. Le raccomandazioni previste per tofacitinib sono state inoltre inserite nelle relative informazioni di prodotto.

Anche i risultati preliminari di uno studio osservazionale (B023) su un altro JAK inibitore, Olumiant (baricitinib), suggeriscono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e TEV nei pazienti con AR trattati con Olumiant rispetto a pazienti trattati con inibitori del TNF-alfa.

A seguito della conclusione della procedura di revisione dei dati disponibili per questi cinque JAK inibitori da parte dell'EMA, sono state adottate opportune raccomandazioni, come specificato nel "riepilogo" di cui sopra. Conseguentemente, sono in fase di aggiornamento le informazioni di prodotto e i materiali educazionali per gli operatori sanitari e i pazienti.

Questa comunicazione non è una descrizione completa dei benefici e dei rischi correlati all'uso di questi medicinali. Per ulteriori dettagli, fare riferimento all'RCP aggiornato di ciascun medicinale.

¹ -<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-initial-clinical-trial-results-increased-risk-major-adverse-cardiovascular>

² Ytterberg, Steven R., et al. "Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 386.4 (2022): 316-326

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>

Invito alla segnalazione

Si ricorda agli Operatori Sanitari e ai pazienti di continuare a segnalare le sospette reazioni avverse associate all'utilizzo di Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) e Xeljanz (tofacitinib), in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.