

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L' AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)
E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

06 luglio 2021

▼ XELJANZ® (TOFACITINIB) - AUMENTO DEL RISCHIO DI EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI E NEOPLASIE MALIGNI CON L'USO DI TOFACITINIB RISPETTO AGLI INIBITORI DEL TNF-ALFA

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

In accordo con l' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Pfizer Europe MA EEIG desidera informarla di quanto segue:

Riepilogo

- **Nello studio clinico completato (A3921133) su pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo è stata osservata un' aumentata incidenza di infarto miocardico con tofacitinib rispetto ai pazienti trattati con un inibitore del TNF-alfa inibitore.**
- **Lo studio ha rilevato anche un' aumentata incidenza di neoplasie maligne (escluso il cancro della pelle non melanoma- NMSC – *Non Melanoma Skin Cancer*), in particolare cancro del polmone e linfoma, con tofacitinib rispetto ai pazienti trattati con un TNF-alfa inibitore.**
- **Tofacitinib deve essere usato solo in pazienti di età superiore a 65 anni, in pazienti fumatori o ex fumatori, pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare e pazienti con altri fattori di rischio di malignità solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.**
- **I medici prescrittori devono discutere con i pazienti i rischi associati all'uso di XELJANZ, inclusi infarto miocardico, cancro del polmone e linfoma.**

Dati disponibili sulla sicurezza

Tofacitinib è un inibitore della Janus chinasi (JAK) ed è indicato come terapia per:

- pazienti adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a grave (AR) o artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia;
- pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a grave (CU) che hanno manifestato una risposta inadeguata o hanno perso la risposta o che sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

Nel mese di marzo 2021, a seguito del completamento dello studio clinico (A3921133), è stata disseminata agli operatori sanitari una comunicazione per informarli che i dati ottenuti 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 cardiovascolari avversi maggiori (MACE) e neoplasie maligne, escluso NMSC, con tofacitinib rispetto ai pazienti trattati con un inibitore del TNF-alfa.

A seguito della conclusione di una procedura di revisione di questi dati da parte dell'EMA, sono state adottate opportune raccomandazioni come specificato nel "riepilogo" di cui sopra. Le informazioni sul prodotto di Xeljanz, il materiale educativo per gli operatori sanitari e i pazienti saranno aggiornati di conseguenza.

Studio di sicurezza a lungo termine A3921133 in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR)

Lo studio ORAL surveillance (A3921133) randomizzato con controllo attivo è uno studio clinico di grandi dimensioni (N = 4.362) per valutare la sicurezza di tofacitinib in due dosi (5mg due volte al giorno e 10mg due volte al giorno) rispetto ad un inibitore del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa inibitori) in soggetti con AR di età pari o superiore a 50 anni e che presentavano almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo (definito nel protocollo come tabagismo attuale, ipertensione, lipoproteine ad alta densità [HDL] <40mg/dL, diabete mellito, storia di malattia coronarica, storia familiare di malattia coronarica prematura, artrite reumatoide extra-articolare), alcuni dei quali sono anche noti fattori di rischio per neoplasie maligne.

Gli endpoint co-primari di questo studio erano diagnosi di MACE e diagnosi di neoplasie maligne (escluso NMSC). Lo studio si basa sugli eventi di almeno 1500 pazienti seguiti per 3 anni. I criteri di non inferiorità prespecificati non sono stati soddisfatti per questi endpoint co-primari e lo studio clinico non è riuscito a dimostrare che tofacitinib non è inferiore ("non peggiore di") agli inibitori del TNF-ALFA. I risultati indicano che questi rischi sono associati a entrambi i regimi di dosaggio/somministrazione approvati (5mg due volte al giorno, e 10mg due volte al giorno approvato solo per la CU).

MACE (incluso infarto miocardico)

È stato osservato un aumento dell'infarto miocardico non fatale nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto all'inibitore del TNF-alfa.

Tasso di incidenza e hazard ratio per MACE e infarto miocardico

	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno^a	Tutti i dosaggi tofacitinib^b	Inibitore del TNF
MACE^c				
IR (IC al 95%) per 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (IC al 95%) rispetto a TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IM fatale^c				
IR (IC al 95%) per 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (IC al 95%) rispetto a TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IM non fatale^c				

IR (IC al 95%) per 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (IC al 95%) rispetto a TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Il gruppo di trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno include dati di pazienti che sono passati da tofacitinib 10 mg due volte al giorno a tofacitinib 5 mg due volte al giorno a seguito di una modifica dello studio.

^b Combinazione di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno.

^c In base agli eventi verificatisi durante il trattamento o entro 60 giorni dall'interruzione del trattamento.

Abbreviazioni: MACE = eventi cardiovascolari avversi maggiori, IM = infarto miocardico, TNF = fattore di necrosi tumorale, IR = tasso di incidenza, HR = hazard ratio, IC = intervallo di confidenza, PY = anni-paziente, Inf = infinito

I seguenti fattori predittivi per lo sviluppo di infarto miocardico (fatale e non fatale) sono stati identificati utilizzando un modello di Cox multivariato con selezione a ritroso: età ≥ 65anni, maschio, fumatore o ex fumatore, storia di diabete e storia di malattia coronarica (che include infarto miocardico, malattia coronarica, angina pectoris stabile e procedure coronariche).

Tumori maligni escluso NMSC (inclusi cancro del polmone e linfoma)

Nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto all'inibitore del TNF è stato osservato un aumento dei tumori maligni escluso NMSC, in particolare di cancro del polmone e linfoma.

Tasso di incidenza e hazard ratio per tumori maligni escluso NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno ^b	Tutti i dosaggi di tofacitinib ^c	Inibitore del TNF
Tumori maligni escluso NMSC				
IR (IC al 95%) per 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (IC al 95%) rispetto a TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Cancro del polmone				
IR (IC al 95%) per 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (IC al 95%) rispetto a TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Linfoma				
IR (IC al 95%) per 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (IC al 95%) rispetto a TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a In base agli eventi verificatisi durante il trattamento o dopo l'interruzione del trattamento fino alla fine dello studio.

^b Il gruppo di trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno include dati di pazienti che sono passati da tofacitinib 10 mg due volte al giorno a tofacitinib 5 mg due volte al giorno a seguito di una modifica dello studio.

^c Combinazione di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno.

Abbreviazioni: NMSC= tumore cutaneo non melanoma, TNF = fattore di necrosi tumorale, IR = tasso di incidenza, HR = hazard ratio, IC = intervallo di confidenza, PY = anni-paziente

I seguenti fattori predittivi per lo sviluppo di tumori maligni esclusi NMSC sono stati identificati utilizzando un modello Cox multivariato con selezione a ritroso: età ≥ 65 anni e fumatore o ex fumatore.

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di Xeljanz▼ 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>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

Contatto dell'azienda

Per ogni chiarimento, si prega di contattare il servizio di Pfizer Medical Information all'indirizzo: Medical.Information@pfizer.com

Allegati

Per ulteriori informazioni, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sul sito EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_it.pdf

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 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.