

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

11 febbraio 2020

XELJANZ▼ (tofacitinib): aumentato rischio di tromboembolismo venoso e aumentato rischio di infezioni gravi e fatali

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

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

Riepilogo

- **Nei pazienti che assumono tofacitinib è stato osservato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) dose-dipendente, compresi casi di embolia polmonare (EP), alcuni dei quali fatali, e trombosi venosa profonda (TVP).**
- **Tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio di TEV noti, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio.**
- **L'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa (CU) che presentano fattori di rischio di TEV noti non è raccomandato, a meno che non esista un adeguato trattamento alternativo.**
- **Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, non deve essere superata la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno.**
- **Prima di iniziare la terapia con tofacitinib, è necessario informare i pazienti dei segni e dei sintomi di TEV e consigliare loro di consultare immediatamente un medico qualora manifestino questi sintomi durante la terapia.**
- **I pazienti di età superiore ai 65 anni presentano un aumentato rischio di contrarre infezioni gravi e talvolta fatali. Pertanto, in questi pazienti tofacitinib deve essere preso in considerazione solo se non è disponibile un adeguato trattamento alternativo.**

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 o artrite psoriasica attiva 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 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 maggio 2019, a seguito delle analisi preliminari dei risultati dello studio A3921133 (vedere sotto), sono state introdotte e comunicate per iscritto agli operatori sanitari misure temporanee relative all'uso di tofacitinib in pazienti con fattori di rischio di TEV. A conclusione di una procedura formale di revisione, tali misure temporanee vengono ora sostituite con raccomandazioni aggiornate, come specificato nel "riepilogo" di cui sopra.

Le informazioni sul prodotto di Xeljanz e il materiale educativo per gli operatori sanitari e i pazienti verranno aggiornati di conseguenza.

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

Si tratta di uno studio clinico in aperto in corso (N = 4362) per valutare la sicurezza cardiovascolare di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a una terapia con inibitori del TNF, in pazienti affetti da artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e che presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare.

In seguito ai risultati intermedi, il trattamento in studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno è stato interrotto e i pazienti sono passati a 5 mg due volte al giorno, a causa di un segnale di TEV e mortalità per tutte le cause.

Tromboembolismo venoso (EP e TVP)

Nell'analisi intermedia, è stata osservata un'incidenza aumentata e dose-dipendente di TEV in pazienti trattati con tofacitinib rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF. I tassi di incidenza (IC al 95%) di EP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) e 0,09 (0,02-0,26) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno. L'*hazard ratio* (HR) di EP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno e tofacitinib 5 mg due volte al giorno è stato rispettivamente di 5,96 (1,75-20,33) e 2,99 (0,81-11,06). I tassi di incidenza (IC al 95%) di TVP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) e 0,18 (0,07-0,39) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno. Rispetto agli inibitori del TNF, l'HR di TVP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno è stato di 2,13 (0,80-5,69) e per 5 mg due volte al giorno l'HR è stato di 1,66 (0,60-4,57).

Nell'analisi di un sottogruppo di pazienti con fattori di rischio di TEV nello studio A3921133, il rischio di EP era ancora maggiore. Rispetto agli inibitori del TNF, l'HR di EP è stato rispettivamente di 9,14 (2,11-39,56) e 3,92 (0,83-18,48) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 5 mg due volte al giorno.

Mortalità

Nell'analisi intermedia dello studio A3921133, nei pazienti trattati con tofacitinib è stato osservato un aumento della mortalità entro 28 giorni dall'ultimo trattamento rispetto ai pazienti trattati con gli inibitori del TNF. I tassi di incidenza (IC al 95%) sono stati di 0,89 (0,59-1,29) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 0,57 (0,34-0,89) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno e 0,27 (0,12-0,51) per gli inibitori del TNF, con un HR (IC al 95%) di 3,28 (1,55-6,95) per 10 mg due volte al giorno e di 2,11 (0,96-4,67) per 5 mg due volte al giorno, rispetto agli inibitori del TNF. La mortalità era dovuta principalmente a eventi cardiovascolari, infezioni e neoplasie.

Per la mortalità cardiovascolare entro 28 giorni dall'ultimo trattamento, i tassi di incidenza (IC al 95%) per 100 pazienti-anno sono stati rispettivamente di 0,45 (0,24-0,75) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 0,24 (0,10-0,47) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno e 0,21 (0,08-0,43) per gli inibitori del TNF, con un rapporto tra tassi di incidenza (IRR) (IC al 95%) di 2,12 (0,80-6,20) per 10 mg due volte al giorno e di 1,14 (0,36-3,70) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno, rispetto agli inibitori del TNF.

Per le infezioni fatali entro 28 giorni dall'ultimo trattamento, i tassi di mortalità per 100 pazienti-anno sono stati rispettivamente di 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) e 0,06 (0,01-0,22) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF, con un IRR di 3,70 (0,71-36,5) per 10 mg due volte al giorno e di 3,00 (0,54-30,4) per 5 mg due volte al giorno, rispetto agli inibitori del TNF.

Infezioni gravi

Per le infezioni gravi non fatali, i tassi di incidenza per 100 pazienti-anno sono stati rispettivamente di 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) e 2,79 (2,28-3,39) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF. In questo studio, che ha arruolato pazienti di età >50 anni e con fattori di rischio cardiovascolare, il rischio di infezioni gravi e infezioni fatali è risultato ancora maggiore nei pazienti di età superiore ai 65 anni rispetto ai pazienti più giovani.

Paziente con colite ulcerosa (CU) e TEV

Nello studio di estensione sulla CU in corso, sono stati osservati casi di EP e TVP in pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno e con fattore(i) di rischio di TEV sottostante(i).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

▼ 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.

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.