

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

24 Marzo 2021

▼ XELJANZ® (TOFACITINIB): RISULTATI PRELIMINARI DEGLI STUDI CLINICI E AUMENTO DEL RISCHIO DI EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI E DI NEOPLASIE MALIGNI (ESCLUSO IL CANCRO DELLA PELLE NON MELANOMA - NMSC) CON L'USO DI TOFACITINIB RISPETTO A INIBITORI DEL TNF-ALFA

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

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

Riepilogo

- **Dai dati preliminari di uno studio clinico completato su pazienti affetti da artrite reumatoide (A3921133) si evince un maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*) e neoplasie maligne (escluso il cancro della pelle non melanoma - NMSC – *Non Melanoma Skin Cancer*) con tofacitinib rispetto ai pazienti trattati con un inibitore del TNF-alfa.**
- **Valutare i benefici e i rischi di tofacitinib quando si decide se prescrivere o proseguire il trattamento con questo medicinale. Continuare a seguire le raccomandazioni contenute nelle informazioni del prodotto di tofacitinib.**
- **Informare i pazienti che non devono interrompere l'assunzione di tofacitinib senza aver prima consultato il proprio medico e di rivolgersi al proprio medico in caso di domande o dubbi.**
- **È attualmente in corso da parte dell'EMA un'ulteriore valutazione dei dati dello studio A3921133 e del relativo impatto potenziale sulle informazioni del prodotto di tofacitinib, le cui conclusioni e raccomandazioni finali saranno comunicate al completamento della valutazione.**

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.

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) che è stato condotto per valutare la sicurezza di tofacitinib in due dosi (5 mg due volte al giorno e 10 mg 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 abitudine al fumo, ipertensione, valore delle lipoproteine ad alta densità [HDL] < 40 mg/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 a ("non peggiore di") TNF-alfa inibitori. I risultati indicano che questi rischi sono associati a entrambi i regimi di dosaggio/somministrazione approvati (5 mg due volte al giorno, e 10 mg due volte al giorno approvato solo per la CU).

Le analisi primarie hanno incluso 135 soggetti con diagnosi di MACE e 164 soggetti con diagnosi di neoplasie maligne (escluso NMSC). Il MACE più frequentemente segnalato è stato l'infarto del miocardio. La neoplasia maligna più frequentemente segnalata (escluso l'NMSC) è stata il cancro ai polmoni. Nei soggetti con una maggiore prevalenza di fattori di rischio noti per MACE e neoplasia maligna (ad es., età avanzata, tabagismo), è stata osservata una maggiore incidenza di eventi in tutti i gruppi di trattamento.

*Diagnosi di MACE**

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Dosi di tofacitinib combinare	inibitori TNF-alfa
Numero totale di soggetti	1455	1456	2911	1451
Numero di soggetti con primo evento nel periodo di rischio*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
pazienti-anno	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
IR (IC 95%) (numero di soggetti con evento/100 pazienti-anno)	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 95%) per tofacitinib vs TNF- alfa inibitori	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Sulla base del modello a rischi proporzionali di Cox (**) Il gruppo di trattamento 10 mg BID include pazienti che sono passati da 10 mg BID a 5 mg BID a seguito di una modifica dello studio nel mese di febbraio 2019.

(***) Il periodo di rischio andava dall'inizio della terapia fino a 60 giorni dopo l'ultima dose.

(****) Il criterio di non inferiorità non è stato soddisfatto per il confronto primario delle dosi combinate di tofacitinib con inibitori del TNF-alfa poiché il limite superiore dell'IC al 95% ha superato il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,8, ovvero $1,94 > 1,8$.

*Diagnosi di neoplasie maligne escluso NMSC**

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Dosi di tofacitinib combinate	inibitori TNF-alfa
Numero totale di soggetti	1455	1456	2911	1451
Numero di soggetti con primo evento nel periodo di rischio*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Pazienti-anno	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
IR (IC 95%) (numero di soggetti con evento/100 pazienti-anno)	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 95%) per tofacitinib vs TNF-alfa inibitori	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Sulla base del modello a rischi proporzionali di Cox (**) Il gruppo di trattamento 10 mg BID include pazienti che sono passati da 10 mg BID a 5 mg BID a seguito di una modifica dello studio nel mese di febbraio 2019.

(***) Il periodo di rischio includeva tutto il follow-up disponibile, indipendentemente dall'esposizione al trattamento.

(****) Il criterio di non inferiorità non è stato soddisfatto per il confronto primario delle dosi combinate di tofacitinib con inibitori del TNF-alfa poiché il limite superiore dell'IC al 95% ha superato il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,8, ovvero $2,09 > 1,8$.

È attualmente in corso un'ulteriore valutazione dei dati dello studio A3921133 da parte dell'EMA e del loro potenziale impatto sulle informazioni del prodotto di tofacitinib. Le conclusioni e le raccomandazioni finali saranno comunicate non appena la valutazione sarà completata.

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.

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.