



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2023
EMA/27681/2023

L'EMA conferma le misure per ridurre al minimo il rischio di gravi effetti collaterali con gli inibitori della Janus chinasi per i disturbi infiammatori cronici

Il 23 gennaio 2023, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha approvato le misure raccomandate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) per ridurre al minimo il rischio di gravi effetti collaterali con gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare diversi disturbi infiammatori cronici. Questi effetti collaterali includono condizioni cardiovascolari, coaguli di sangue, cancro e infezioni gravi.

Questi medicinali devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, persone a maggior rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), coloro che fumano o lo hanno fatto per molto tempo nel passato e quelli a maggior rischio di cancro.

Gli inibitori della JAK devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa, TEV) diversi da quelli sopra elencati. Inoltre, ove possibile, le dosi dovrebbero essere ridotte nei gruppi di pazienti a rischio di TEV, cancro o gravi problemi cardiovascolari.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione dei dati disponibili, inclusi i risultati finali di uno studio clinico¹ sull'inibitore JAK Xeljanz (tofacitinib) e i risultati preliminari di uno studio osservazionale che ha coinvolto Olumiant. La revisione ha incluso anche il parere di un gruppo di esperti reumatologi, dermatologi, gastroenterologi e rappresentanti dei pazienti.

La revisione ha confermato che Xeljanz aumenta il rischio di gravi problemi cardiovascolari, cancro, TEV, infezioni gravi e morte per qualsiasi causa rispetto ai medicinali appartenenti alla classe degli inibitori del TNF-alfa. L'EMA ha ora concluso che questi risultati sulla sicurezza si applicano a tutti gli usi approvati degli inibitori JAK nei disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Le informazioni sul prodotto per gli inibitori JAK usati per trattare i disturbi infiammatori cronici verranno aggiornate con le nuove raccomandazioni e avvertenze. Inoltre, il materiale educativo per i pazienti e gli operatori sanitari sarà rivisto di conseguenza.

Informazioni per i pazienti

- È stato riscontrato che gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare i disturbi infiammatori cronici aumentano il rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), cancro, coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde, infezioni gravi e morte quando confrontati con gli inibitori del TNF alfa.
- Questi inibitori JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq e Jyseleca) sono usati per trattare uno o più dei seguenti disturbi infiammatori cronici: artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata
- Se ha un'età pari o superiore a 65 anni, ha un aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari o di cancro o se fuma o ha fumato per molto tempo in passato, dovrebbe ricevere la prescrizione di questi medicinali solo se non ci sono alternative terapeutiche adeguate.
- Se lei ha determinati fattori di rischio, il medico può ridurre la dose del suo inibitore JAK o cambiare trattamento a seconda del suo disturbo infiammatorio e dell'inibitore JAK che sta assumendo per curarlo.
- Se, in qualsiasi momento durante il trattamento, avverte dolore o costrizione toracica (che può diffondersi a braccia, mascella, collo e schiena), respiro corto, sudore freddo, sensazione di testa vuota, vertigini improvvise, debolezza di braccia e gambe o confusione nel discorso, contatti immediatamente il medico.
- Esamini periodicamente la pelle e informi il medico se nota nuove escrescenze sulla pelle.
- Se ha qualsiasi domanda sul trattamento, si rivolga al medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Una revisione dell'EMA ha rilevato che, rispetto agli inibitori del TNF-alfa, gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare i disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata) sono legati a un rischio più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), tromboembolia venosa (TEV), tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause.
- La revisione ha incluso i risultati finali di uno studio clinico in aperto (studio ORAL Surveillance)² dell'inibitore JAK Xeljanz (tofacitinib) in pazienti con artrite reumatoide e fattori di rischio cardiovascolare che hanno riscontrato un rischio più elevato di questi eventi con Xeljanz rispetto a TNF- inibitori alfa.

² Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- I risultati preliminari di uno studio osservazionale (B023) che ha coinvolto un altro inibitore JAK, Olumiant (baricitinib), suggeriscono anche un aumento del rischio di MACE e TEV nei pazienti con artrite reumatoide trattati con Olumiant rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF-alfa.
- L'EMA ha concluso che i rischi identificati si applicano a tutti gli inibitori JAK approvati per il trattamento dei disturbi infiammatori cronici.
- Questi medicinali (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq e Jyseleca) devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, fumatori attuali o passati di lunga data, pazienti con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, o quelli con altri fattori di rischio di malignità. Si raccomanda inoltre un uso prudente nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da quelli sopra elencati.
- Se sono necessari inibitori JAK in pazienti con questi fattori di rischio, può essere raccomandata una dose inferiore, a seconda del medicinale, dell'indicazione e del fattore di rischio specifico.
- Gli operatori sanitari devono discutere i rischi associati agli inibitori JAK con i loro pazienti.
- Si raccomanda che gli operatori sanitari eseguano esami periodici della pelle dei loro pazienti per verificare la presenza di cancro della pelle, in particolare per i pazienti a rischio di cancro della pelle.
- Verrà inviata una lettera a tutti gli operatori sanitari che dovrebbero prescrivere questi medicinali per informarli dell'esito della revisione. Le raccomandazioni terapeutiche complete saranno incluse nel riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e nel materiale educativo per i rispettivi prodotti.

Maggiori informazioni sui medicinali

Gli inibitori della Janus chinasi oggetto di questa revisione sono Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) e Xeljanz (tofacitinib). Questi medicinali sono usati per trattare diversi disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata). I principi attivi di questi medicinali agiscono bloccando l'azione degli enzimi noti come Janus chinasi. Questi enzimi svolgono un ruolo importante nel processo di infiammazione che si verifica in questi disturbi. Bloccando l'azione degli enzimi, i medicinali aiutano a ridurre l'infiammazione e altri sintomi di questi disturbi.

Alcuni inibitori della JAK (Jakavi e Inrebic) sono usati per trattare i disturbi mieloproliferativi; la revisione non ha incluso questi medicinali. La revisione inoltre non ha riguardato l'uso di Olumiant nel trattamento a breve termine di COVID-19, che era in fase di [valutazione](#) da parte dell'EMA.

Maggiori informazioni sulla procedura

L'EMA conferma le misure per ridurre al minimo il rischio di gravi effetti collaterali con gli inibitori della Janus chinasi per i disturbi infiammatori cronici

La revisione degli inibitori JAK nel trattamento dei disturbi infiammatori è stata avviata su richiesta della Commissione europea (CE) ai sensi [dell'articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

La revisione è stata effettuata dal Comitato di valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni il 27 Ottobre 2022. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. A seguito di un'ulteriore revisione della sua raccomandazione di ottobre 2022, il PRAC, il 12 gennaio 2023, ha emesso un aggiornamento per allineare ulteriormente le raccomandazioni sul dosaggio per i medicinali interessati dalla procedura. Le raccomandazioni riviste del PRAC sono state inviate al CHMP, che ha adottato il parere dell'Agenzia. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione europea, che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.