



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 marzo 2023
EMA/142279/2023

L'EMA conferma le misure per ridurre al minimo il rischio di effetti indesiderati gravi legati all'uso degli inibitori della Janus chinasi per 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) al fine di ridurre al minimo il rischio di effetti indesiderati gravi legati all'uso degli inibitori della Janus chinasi (JAK) per il trattamento di diversi disturbi infiammatori cronici. Tali effetti indesiderati comprendono affezioni cardiovascolari, coaguli di sangue, cancro e infezioni gravi.

Questi medicinali devono essere utilizzati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: pazienti di età pari o superiore a 65 anni, pazienti a maggior rischio di problemi cardiovascolari importanti (come attacco cardiaco o ictus), pazienti che fumano o hanno fumato per lungo tempo e pazienti 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 le dosi devono essere ridotte nei gruppi di pazienti a rischio di TEV, cancro o problemi cardiovascolari importanti, ove possibile.

Le raccomandazioni fanno seguito a un riesame dei dati disponibili, compresi i risultati finali di una sperimentazione clinica ⁽¹⁾ sull'inibitore della JAK Xeljanz (tofacitinib) e i risultati preliminari di uno studio osservazionale su Olumiant. Nel riesame è stato preso in considerazione anche il parere di un gruppo di esperti composto da reumatologi, dermatologi, gastroenterologi e rappresentanti dei pazienti.

Il riesame ha confermato che Xeljanz aumenta il rischio di problemi cardiovascolari importanti, 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 della 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 (Rischio cardiovascolare e di cancro con tofacitinib nell'artrite reumatoide). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Le informazioni sul prodotto relative agli inibitori della JAK utilizzati per il trattamento di disturbi infiammatori cronici saranno aggiornate con le nuove raccomandazioni e avvertenze. Inoltre il materiale informativo 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) utilizzati per il trattamento di disturbi infiammatori cronici aumentano il rischio di problemi cardiovascolari importanti (quali attacco cardiaco o ictus), cancro, coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde, infezioni gravi e morte rispetto agli inibitori del TNF-alfa.
- Questi inibitori della JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq e Jyseleca) sono usati per il trattamento di 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 maggior rischio di problemi cardiovascolari importanti o di cancro oppure fuma o ha fumato per lungo tempo, questi medicinali devono esserLe prescritti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adatte al Suo caso.
- Se presenta determinati fattori di rischio, il medico può ridurre la dose dell'inibitore della JAK o cambiare la terapia a seconda del disturbo infiammatorio e dell'inibitore della JAK utilizzato per il trattamento.
- Se in qualsiasi fase del trattamento manifesta dolore o costrizione al petto (che possono estendersi a braccia, mascella, collo e schiena), respiro affannoso, sudore freddo, leggera confusione mentale, capogiro improvviso, debolezza delle braccia e delle gambe o linguaggio indistinto, contatti immediatamente il medico.
- Controlli periodicamente la Sua pelle e informi il medico se nota nuove escrescenze cutanee.
- Se ha domande in merito al trattamento, si rivolga al medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Da un riesame dell'EMA è emerso che, rispetto agli inibitori del TNF-alfa, gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per il trattamento di disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata) sono legati a un maggior rischio di eventi cardiovascolari avversi importanti (MACE), tromboembolia venosa (TEV), malignità, infezioni gravi e mortalità generale.
- Il riesame ha incluso i risultati finali di una sperimentazione clinica in aperto (studio di sorveglianza ORAL) ⁽²⁾ sull'inibitore della JAK Xeljanz (tofacitinib) in pazienti con artrite reumatoide e fattori di rischio cardiovascolare, che ha riscontrato un maggior rischio di tali eventi con Xeljanz rispetto agli inibitori del TNF-alfa.
- Anche i risultati preliminari di uno studio osservazionale (B023) su un altro inibitore della JAK, Olumiant (baricitinib), suggeriscono un maggior rischio di MACE e VTE nei pazienti con artrite reumatoide trattati con Olumiant rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF-alfa.

(2) Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Rischio cardiovascolare e di cancro con tofacitinib nell'artrite reumatoide). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- L'EMA ha concluso che i rischi individuati si applicano a tutti gli inibitori della JAK approvati per il trattamento di disturbi infiammatori cronici.
- Questi medicinali (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq e Jyseleca) devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: pazienti di età pari o superiore a 65 anni, pazienti che fumano o hanno fumato per lungo tempo, pazienti con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare o pazienti con altri fattori di rischio di malignità. Si raccomanda inoltre un uso prudente in pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da quelli sopra elencati.
- Qualora siano necessari inibitori della JAK in pazienti con tali 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 con i pazienti i rischi associati agli inibitori della JAK.
- Si raccomanda agli operatori sanitari di effettuare esami periodici della pelle dei pazienti per verificare l'eventuale presenza di cancro della cute, in particolare per i pazienti a rischio.
- Sarà inviata una lettera a tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere questi medicinali per informarli dell'esito del riesame. Le raccomandazioni complete sul trattamento saranno incluse nel riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e nel materiale informativo dei rispettivi prodotti.

Maggiori informazioni sui medicinali

Gli inibitori della Janus chinasi oggetto del presente riesame sono Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) e Xeljanz (tofacitinib). Tali medicinali sono utilizzati per il trattamento di vari disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata). I principi attivi contenuti in questi medicinali agiscono bloccando l'azione di enzimi denominati Janus chinasi, che svolgono un ruolo importante nel processo di infiammazione caratteristico dei disturbi in questione. Bloccando l'azione degli enzimi, i medicinali contribuiscono a ridurre l'infiammazione e altri sintomi di tali disturbi.

Alcuni inibitori della JAK (Jakavi e Inrebic) sono utilizzati per il trattamento di disturbi mieloproliferativi e non hanno fatto parte del riesame. Inoltre il riesame non ha considerato l'uso di Olumiant nel trattamento a breve termine della COVID-19, che in tale momento era in fase di [valutazione](#) da parte dell'EMA.

Ulteriori informazioni sulla procedura

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

Il riesame è stato effettuato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che il 27 ottobre 2022 ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. A seguito di un ulteriore riesame della sua raccomandazione dell'ottobre 2022, il 12 gennaio 2023 il PRAC ha pubblicato un

aggiornamento al fine di allineare ulteriormente le raccomandazioni posologiche per i medicinali interessati dalla procedura. Le raccomandazioni riviste del PRAC sono state trasmesse al CHMP, che ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che il 10 marzo 2023 ha emesso una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.