



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 November 2022
EMA/860610/2022

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 comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) 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 il trattamento di 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 ad aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), coloro che fumano o lo hanno fatto per molto tempo nel passato e quelli ad aumentato rischio di cancro.

Gli inibitori della JAK devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa, TEV) diversi da quelli sopra elencati. Inoltre, ove possibile, le dosi devono 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 su Olumiant. La revisione includeva anche i pareri 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 utilizzati per il trattamento dei 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 rispetto agli inibitori del TNF alfa.
- Questi inibitori della JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq e Jyeleca) 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 hai 65 anni o più, hai un rischio maggiore di sviluppare gravi problemi cardiovascolari o cancro o se fumi o lo hai fatto per molto tempo in passato, questi medicinali dovrebbero essere prescritti solo se per te non ci sono alternative terapeutiche adeguate.
- Se ha determinati fattori di rischio, il medico può ridurre la dose del suo inibitore JAK o cambiare trattamento a seconda del tuo disturbo infiammatorio e dell'inibitore JAK che sta assumendo per trattarlo.
- Se, in qualsiasi fase del trattamento, avverti dolore o senso di costrizione toracica (che può diffondersi a braccia, mascella, collo e schiena), respiro corto, sudore freddo, stordimento, capogiri improvvisi, debolezza alle braccia e alle gambe o parli in modo confuso, contatta immediatamente il medico.
- Esaminare periodicamente la pelle e informare il medico se si notano nuove escrescenze sulla pelle.
- In caso di domande sul trattamento, rivolgiti 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) utilizzati 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 rischio più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), tromboembolismo venoso (TEV), neoplasie, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause.
- La revisione ha incluso i risultati finali di uno studio clinico in aperto (studio ORAL Surveillance²) dell'inibitore JAK Xeljanz (tofacitinib) in pazienti con artrite reumatoide e fattori di rischio cardiovascolare che hanno riscontrato un rischio maggiore di questi eventi con Xeljanz rispetto a TNF-alfa inibitori.

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 della 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 Jyseca) 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, persone con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, o quelli con altri fattori di rischio di malignità. Si raccomanda un uso prudente anche nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da quelli sopra elencati.
- Se sono necessari inibitori della JAK in pazienti con questi fattori di rischio, può essere raccomandata una dose più bassa, a seconda del medicinale, dell'indicazione e del fattore di rischio specifico.
- Gli operatori sanitari dovrebbero discutere con i loro pazienti i rischi associati agli inibitori JAK.
- 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 possibili prescrittori di questi medicinali per informarli dell'esito della revisione. Le raccomandazioni complete sul trattamento saranno incluse nel riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e nel materiale educativo dei 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 è in fase di valutazione da parte dell'EMA.

Maggiori informazioni sulla procedura

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. 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. La fase finale della procedura di riesame è l'adozione da parte della CE di una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.