

abbvie

Lilly

Pfizer

Zurigo, 28.02.2023

Importanti informazioni sulla sicurezza per gli inibitori della Janus chinasi (JAK): Cibinqo® (abrocitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib)

Rischio aumentato di neoplasie maligne, eventi cardiovascolari gravi (MACE), infezioni gravi, trombosi e mortalità globale

Gentili signore e signori,

in accordo con Swissmedic, i titolari dell'omologazione degli inibitori della JAK desiderano informarla su quanto segue:

Riepilogo

- In un ampio studio di sicurezza, randomizzato, post-marketing di Xeljanz® (tofacitinib), un inibitore della JAK, in pazienti con AR di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato quanto segue nei pazienti trattati con questo inibitore della JAK, rispetto ai pazienti trattati con inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF):
 - o **Rischio aumentato di infezioni gravi**
 - o **Tasso più alto di mortalità totale**
 - o **Tasso più alto di malattie tumorali, in particolare cancro polmonare, linfoma e tumore cutaneo non-melanoma (NMSC)**
 - o **Incidenza aumentata di eventi indesiderati cardiovascolari gravi (MACE)**
 - o **Incidenza aumentata di embolia polmonare, trombosi venosa e arteriosa**
- Questi rischi sono considerati **effetti di classe** e riguardano tutti gli inibitori della JAK omologati per le malattie infiammatorie croniche e dermatologiche.

- Le **informazioni sul medicamento** relative agli inibitori della JAK interessati sono state **aggiornate come segue**:

o Inserimento del seguente **«Boxed Warning»**:

AVVERTENZA IMPORTANTE: INFEZIONI GRAVI, MORTALITÀ, NEOPLASIE MALIGNI, EVENTI INDESIDERATI CARDIOVASCOLARI GRAVI (MACE) E TROMBOSI

- **Rischio aumentato di infezioni** batteriche, fungine, virali e opportunistiche **gravi**, che portano all'ospedalizzazione o alla morte, compresa la tubercolosi (TB). Se si verifica un'infezione grave, interrompere il trattamento con *[nome del medicamento]* finché l'infezione non è sotto controllo.
- **Tasso più alto di mortalità globale**, inclusa la morte cardiovascolare improvvisa, con un altro inibitore della Janus chinasi (JAK)* rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) nei pazienti con artrite reumatoide (AR).
- Nei pazienti trattati con *[nome del medicamento]* si sono verificate **neoplasie maligne**. Tasso più alto di **linfoma e cancro polmonari** con un altro inibitore della JAK* rispetto agli inibitori del TNF nei pazienti con AR.
- **Tasso più alto di MACE (definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus)** con un altro inibitore della JAK* rispetto agli inibitori del TNF nei pazienti con AR.
- Nei pazienti trattati con *[nome del medicamento]* si sono verificati **eventi tromboembolici**. Incidenza aumentata di **embolia polmonare, trombosi venosa e arteriosa** con un altro inibitore della JAK* rispetto agli inibitori del TNF.

Per ulteriori informazioni, consultare la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali».

* Nell'informazione sul medicamento di Xeljanz® (tofacitinib), Xeljanz è esplicitamente menzionato, mentre nell'informazione sul medicamento degli altri inibitori della JAK interessati, il riferimento è come qui indicato.

o Nella rubrica **«Avvertenze e misure precauzionali»** sono state aggiunte le **raccomandazioni per gli specialisti riguardanti i pazienti di età superiore a 65 anni e le avvertenze relative a mortalità globale, neoplasie maligne, MACE e trombosi**.

- **Nei pazienti elencati di seguito, gli inibitori della JAK devono essere utilizzati solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate:**

- o **pazienti di età superiore ai 65 anni,**
- o **pazienti fumatori o ex-fumatori,**
- o **pazienti con altri fattori di rischio per neoplasie maligne,**
- o **pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare.**

- **I medici prescrittori devono discutere con i loro pazienti i rischi associati all'uso degli inibitori della JAK.**

Contesto dei problemi relativi alla sicurezza

Gli inibitori della JAK Cibinqo® (abrocitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib) sono omologati per il trattamento di varie malattie infiammatorie croniche (artrite reumatoide [AR], artrite psoriasica, spondilite anchilosante [morbo di Bechterew], colite ulcerosa e dermatite atopica). L'uso omologato varia a seconda del prodotto ed è descritto nella corrispondente informazione sul medicamento.

Nello studio clinico A3921133 (ORAL Surveillance) in pazienti con AR di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con Xeljanz® sono stati osservati, rispetto agli inibitori del TNF, un tasso più alto di mortalità globale e un'incidenza aumentata di infezioni gravi, eventi indesiderati cardiovascolari gravi (MACE), neoplasie maligne ed eventi tromboembolici.[1]

Nel settembre 2021, agli specialisti è stata inviata una comunicazione scritta riguardante Xeljanz® che li informava sui dettagli di questo studio, sottolineando anche i fattori predittivi per lo sviluppo di infarto miocardico e neoplasie maligne.

I risultati preliminari dello studio osservazionale retrospettivo (B023) con l'inibitore della JAK Olumiant® in pazienti con AR hanno inoltre mostrato un rischio aumentato di MACE ed eventi tromboembolici rispetto agli inibitori del TNF.[2]

Alla fine della procedura di esame per tutti quattro gli inibitori della JAK da parte di Swissmedic, è stato effettuato un aggiornamento dell'informazione sul medicamento relativa ai quattro inibitori della JAK, come indicato nel riepilogo sopra.

Le Informazioni sul medicamento aggiornate sono pubblicate su www.swissmedicinfo.ch.

Segnalazione delle reazioni avverse da medicinali

Per le segnalazioni degli effetti indesiderati dei medicinali (EIM), Swissmedic consiglia di utilizzare il portale di segnalazione EIViS (Electronic Vigilance System) appositamente sviluppato. Tutte le informazioni necessarie sono disponibili su www.swissmedic.ch.

Dettagli di contatto

In caso di ulteriori domande o richieste di informazioni aggiuntive, contattare il rispettivo titolare dell'omologazione:

Medicamento	Cibinqo® (abrocitinib)	Olumiant® (baricitinib)	Rinvoq® (upadacitinib)	Xeljanz® (tofacitinib)
Titolare dell'omologazione	Pfizer AG, Zürich	Eli Lilly (Suisse) SA, Vernier	AbbVie AG, Cham	Pfizer AG, Zürich
N. telefono	+41 43 495 71 11	+41 44 654 57 52	+41 41 399 16 89	+41 43 495 71 11
E-mail	medical.information@pfizer.com	ch_medinfo@lilly.com	medinfo.ch@abbvie.com	medical.information@pfizer.com

Cordiali saluti,

Dr. Lori Clay
Regulatory Affairs Director Switzerland
AbbVie AG

Dr. Bettina König
Medical Director Switzerland
AbbVie AG

Dr. med. Corinne Wijkström
Associate Director, Regulatory
Safety & Quality Switzerland
Eli Lilly (Suisse) SA

Dr. med. Stefan Wilhelm
Associate Vice President
Medical Affairs Switzerland
Eli Lilly (Suisse) SA

Dr. med. Rahel Troxler Saxer
Country Medical Director Switzerland
Pfizer AG

Vanessa Kermer
Head Regulatory Affairs Switzerland
Pfizer AG

Letteratura

1. Ytterberg, S.R., et al., *Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis*. N Engl J Med, 2022. **386**(4): p. 316-326.
2. Salinas, C.A., et al., *Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases*. Rheumatol Ther, 2022: p. 1-23.