

CTA DEL 20 12 2018

**Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
ASL LATINA**

Dott.ssa Alessandra Mecozzi

XELJANZ

(TOFACITINIB)

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori selettivi

codice ATC: L04AA29

PFIZER Srl

Indicazioni terapeutiche:

XELJANZ in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia, può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato

Posologia: la dose raccomandata è di 5 mg somministrati due volte al giorno; modo di somministrazione: uso orale con o senza cibo

Il trattamento deve essere sospeso se un paziente sviluppa un'infezione grave, tra cui linfopenia, neutropenia e anemia fino a quando l'infezione non si sia risolta

Non è necessario alcun aggiustamento di dose in pazienti con compromissione renale lieve e moderata, o con compromissione epatica lieve. La dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione renale ed epatica severa

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dose in pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Sono disponibili dati limitati in pazienti di età pari o superiore ai 75 anni.

Interazioni farmaco-farmaco

Il dosaggio deve essere ridotto a 5 mg una volta al giorno nei pazienti trattati con potenti inibitori del citocromo (CYP) P450 3A4 (ad es. ketoconazolo), e nei pazienti che utilizzano più medicinali nello stesso momento che determinano sia un'inibizione moderata di CYP3A4 sia un'inibizione potente di CYP2C19 (ad es. fluconazolo)

Tabella 1: Reazioni avverse da farmaco Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Polmonite, Influenza, Herpes zoster, Infezione delle vie Urinarie, Sinusite, Bronchite, Faringite	Sepsi, Tubercolosi, Polmonite pneumococcica, Polmonite batterica, Diverticolite, Pielonefrite, Cellulite, Artrite batterica, Herpes simplex, Gastroenterite virale, Infezione virale	Tubercolosi del sistema nervoso Centrale, Meningite criptococcica, Urosepsi, Tubercolosi disseminata, Fascite necrotizzante, Batteriemia, Batteriemia stafilococcica, Polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Encefalite, Infezione da micobatteri atipici, Infezione da <i>Mycobacterium avium complex</i> , Infezione da citomegalovirus
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non-melanoma	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, Anemia	Linfopenia, Neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Dislipidemia, Iperlipidemia	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Parestesia	
Patologie vascolari		Ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, Tosse	Congestione sinusale	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, Vomito, Diarrea, Nausea, Gastrite, Dispepsia		
Patologie epatobiliari			Steatosi epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Eritema Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore Muscoloscheletrico, Artralgia	Rigonfiamento articolare, Tendinite	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, Edema periferico, Affaticamento		
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici, Aumento della colesterolemia, Aumento di peso, Aumento della creatinfosfochinasi ematica	Aumento delle transaminasi, Alterazione dei test di funzionalità epatica, Aumento della gamma glutamil- Transferasi, Aumento della creatinina ematica, Aumento delle lipoproteine a bassa densità	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Distorsione di legamento, stiramento muscolare	

Meccanismo d'azione:

E' un potente e selettivo inibitore della famiglia delle JAK. In saggi enzimatici inibisce JAK1, JAK2, JAK3 e in misura minore Tyk2. Ha un alto grado di selettività verso altre chinasi nel genoma umano. . L'inibizione di JAK1 e JAK3 ad opera di tofacitinib riduce il segnale di interleuchine (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e di interferoni di tipo I e tipo II, che determinerà la modulazione della risposta immunitaria ed infiammatoria.

Efficacia clinica:

L'efficacia e la sicurezza di sono state valutate in 6 studi multicentrici controllati in doppio cieco randomizzati in pazienti di età superiore a 18 anni con AR attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR).

Tabella 2: Studi clinici di Fase 3 di tofacitinib 5 e 10 mg due volte al giorno in pazienti con AR	Studio I (ORAL Solo)	Studio II (ORAL Sync)	Studio III (ORAL Standard)	Studio IV (ORAL Scan)	Studio V (ORAL Step)	Studio VI (ORAL Start)
Studi						
Popolazione	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naïve ^a
Controllo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Trattamento di fondo	Nessuno ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Nessuno ^b
Caratteristiche principali	Monoterapia	Vari csDMARD	Controllo attivo (adalimumab)	Raggi X	TNFi-IR	Monoterapia, comparatore attivo (MTX), raggi X
Numero di pazienti trattati	610	792	717	797	399	956
Durata totale dello studio	6 mesi	1 anno	1 anno	2 anni	6 mesi	2 anni
Endpoint di efficacia coprimari ^c	Mese 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Mese 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Mese 3: HAQ-DI	Mese 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Mese 3: HAQ-DI	Mese 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Mese 3: HAQ-DI	Mese 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Mese 6: mTSS ACR70
Tempo di passaggio obbligatorio dal placebo a tofacitinib 5 o 10 mg due volte al giorno	Mese 3	Mese 6 (i soggetti del gruppo placebo con miglioramento < 20% nella conta delle articolazioni tumefatte e dolenti sono passati a tofacitinib al Mese 3)	Mese 3	N/A		

a. ≤ 3 dosi settimanali (MTX-naïve).

b. Sono stati consentiti antimalarici.

c. Endpoint co-primari come segue: variazione media dal basale in mTSS; percentuale di soggetti che hanno raggiunto ACR20 o ACR70; variazione media dal basale in HAQ-D
soggetti che hanno raggiunto un DAS28-4(ESR) < 2,6 (remissione).

Tabella 3: Numero (%) di soggetti che hanno raggiunto una remissione DAS28-4(ESR) < 2,6 ai Mesi 3 e 6	Punto temporale	N	%
ORAL Step: Responder inadeguati a inibitore TNF			
Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX	Mese 3	133	6
Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX	Mese 3	134	8*
Placebo + MTX	Mese 3	132	2
ORAL Sync: Responder inadeguati a DMARD			
Tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Mese 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg due volte al giorno	Mese 6	315	11***
Placebo	Mese 6	158	3
ORAL Standard: Responder inadeguati a MTX			
Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX	Mese 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX	Mese 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Mese 6	199	6*
Placebo + MTX	Mese 6	105	1

Confronto

Xeljanz

Non presente in procedure regionali

Forma farmaceutica compresse

Prezzo ex factory cf 56cp € 878,68

Costo/anno/paz €11.422,84

Olumiant

Procedura negoziata regionale

Forma farmaceutica cpr

Prezzo cf 28 cp € 689,92

Costo/anno/paziente € 8.968,96