

JAK INIBITORI: SOTTO I RIFLETTORI DELLE AUTORITÀ REGOLATORIE

a cura della Dott.ssa Valeria Guarneri

TAKE HOME MESSAGES

Devono essere utilizzati solamente nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate in alcune categorie di pazienti:

- persone di età pari o superiore a 65 anni;
- fumatori o che sono stati fumatori per molto tempo;
- pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare o di neoplasia maligna [7].

Gli inibitori delle Janus chinasi (JAKi) rappresentano una classe di farmaci ampiamente utilizzata in diversi ambiti della medicina. Trovano applicazione soprattutto in campo reumatologico (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante) ma risultano efficaci anche per il trattamento di altre patologie immunomediate in campo gastroenterologico (colite ulcerosa), dermatologico (dermatite atopica e alopecia areata) ed ematologico (mielofibrosi, policitemia vera e malattia del trapianto contro l'ospite o GVHD, *acute graft-versus-host disease*) [1]. Tali farmaci presentano un meccanismo d'azione di tipo inibitorio sull'attività di uno o più enzimi della famiglia JAK, tirosin-chinasi non recettoriali, presenti in diverse isoforme (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2), quali:

- JAK1 è importante per la segnalazione dei recettori attivati dalle interleuchine IL-6, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-22 e dall'interferone IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma. JAK1 può essere accoppiato con uno qualsiasi degli altri tre membri della famiglia JAK, a seconda del recettore associato;
- JAK2 è importante per la segnalazione delle citochine simili agli ormoni eritropoietina, trombopoietina, ormone della crescita, fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), IL-3 e IL-5. JAK2 può accoppiarsi con JAK1, TYK2 o un'altra molecola JAK2, a seconda del recettore associato;
- JAK3 è espresso nelle cellule ematopoietiche e viene attivato quando il recettore delle citochine rilevante per IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 si lega al rispettivo ligando. Queste citochine sono importanti per l'attivazione, la funzione e la proliferazione dei linfociti. JAK3 segnala solo in combinazione con JAK1;
- TYK2 si accoppia con JAK1 o JAK2 o con un'altra molecola TYK2 per facilitare la segnalazione di IL-12, IL-23 e IFN di tipo 1.

I JAK non sono coinvolti nelle vie di segnalazione dell'IL-1 o del fattore di necrosi tumorale (TNF) [2], mentre trasducono i segnali mediati dalle citochine sopracitate, attraverso la via metabolica *JAK-STAT*, svolgendo un ruolo cruciale nel processo infiammatorio [3]. Sulla base della loro selettività possiamo distinguere gli inibitori JAK in due generazioni, la prima costituita da tofacitinib, baricitinib e peficitinib, riconosciuti anche come “pan-JAK”, mentre la seconda generazione è rappresentata da upadacitinib e filgotinib che risultano essere degli inibitori selettivi di JAK1. Ad oggi risulta ancora poco chiaro come questa selettività dei due nuovi JAKi si traduca in un miglior profilo di sicurezza rispetto a quello dei JAKi già in uso [4].

I farmaci ad oggi autorizzati in Europa includono Cibinqo® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib) i quali sono stati attenzionati dalle Autorità regolatorie poiché, nel corso del tempo, una serie di studi e di segnalazioni hanno evidenziato un'aumentata incidenza di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), infezioni gravi, tromboembolismo venoso (TEV) e mortalità in pazienti con artrite reumatoide (AR) che presentavano determinati fattori di rischio rispetto a pazienti con le medesime caratteristiche trattati con inibitori del TNF-alfa [5].

In particolare, lo studio clinico *ORAL Surveillance*, randomizzato post-marketing di fase 3B/4, commissionato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, ha permesso di rilevare tali eventi avversi. In tale trial clinico sono stati arruolati 4.362 pazienti con un'età ≥ 50 anni che presentavano almeno un fattore di rischio per malattie cardiache: i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a ricevere tofacitinib alla dose di 5 mg o 10 mg due volte al giorno o un inibitore del TNF-alfa.

Durante un follow-up mediano di 4 anni, è emerso un aumento del rischio di MACE principalmente tra i pazienti in trattamento con tofacitinib con una storia di malattia aterosclerotica. Inoltre, è stato segnalato un aumento del rischio di TEV in modo dose-dipendente [6] ed un'analisi post-hoc ha rilevato un rischio di MACE più elevato con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF-alfa nei pazienti con artrite reumatoide di età superiore a 65 anni fumatori o con storia pregressa di tabagismo [7].

Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio di TEV, neoplasie maligne o MACE è sconosciuto. Sono in corso studi prospettici che valutano possibili biomarcatori associati alla trombosi in pazienti trattati con JAKi, nonché un ampio studio clinico con disegno simile a *ORAL Surveillance* che valuta baricitinib [NCT04086745] [2].

Per quanto concerne il rischio di insorgenza di neoplasie associate all'assunzione di JAKi, lo studio *ORAL Surveillance* ha suggerito un aumento del rischio di tumori maligni, in particolare cancro ai polmoni e linfoma, nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto ai pazienti trattati con un inibitore del TNF-alfa. Il cancro ai polmoni è stato osservato soprattutto nei pazienti fumatori o con storia pregressa di tabagismo [4]. In un'analisi post-hoc, inoltre i pazienti in trattamento con tofacitinib hanno presentato tassi di incidenza più elevati di tumori maligni, incluso il cancro della pelle non melanoma, rispetto al gruppo trattato con inibitori del TNF-alfa; i tassi di incidenza erano più alti per i pazienti con una storia o un rischio più elevato di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Il medesimo studio ha riportato un aumento della comparsa di infezioni

gravi, in particolare quelle associate all'herpes zoster, che risultano come gli eventi avversi gravi segnalati più frequentemente [4]. Alla luce di tali risultati clinici, a novembre 2022, l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA), a seguito della procedura di revisione dei dati di sicurezza disponibili, ha formulato delle raccomandazioni per minimizzare il rischio di eventi avversi potenzialmente associati all'intera classe. Il 23 gennaio 2023 sono state pubblicate le indicazioni dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* per ridurre il rischio di effetti collaterali gravi, inclusi eventi cardiovascolari maggiori, eventi tromboembolici, neoplasie ed infezioni da virus varicella zoster, associati all'impiego di tali molecole per il trattamento di patologie infiammatorie croniche [5].

In conclusione, nella Nota informativa concordata con le Autorità regolatorie europee e con l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono riportate alcune misure da adottare in alcune categorie di pazienti sopramenzionate che richiamano l'attenzione sulla necessità di informare i pazienti in merito ai rischi e ai possibili eventi avversi associati all'utilizzo di JAKi, effettuare un esame dermatologico periodico, considerare i potenziali fattori di rischio cardiovascolari o di neoplasie maligne, al fine di utilizzare tali farmaci solamente nel caso in cui non vi siano disponibili alternative terapeutiche appropriate e dunque ridurre al minimo MACE, infezioni gravi, TEV e mortalità.

Nella nota si chiarisce inoltre che tale trattamento farmacologico deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con fattori di rischio di TEV diversi da quelli sopra elencati [8].

Dunque, la ricerca farmacologica riveste un ruolo cruciale nello sviluppo di nuove molecole maggiormente selettive rispetto a quelle già approvate che possano auspicabilmente migliorare il profilo di sicurezza per il trattamento di tali patologie.

BIBLIOGRAFIA:

1. Strand V. RMD commentary, JAK kinase inhibitors: a preferred alternative to TNF inhibitors? RMD Open. 2021 Feb;7(1): e001565. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001565. PMID: 33597207.
2. Cohen S. Overview of the Janus kinase inhibitors for rheumatologic and other inflammatory disorders, UpToDate, 2024.
3. Reddy V, Cohen S. JAK Inhibitors: What Is New? Curr Rheumatol Rep. 2020 Jul 22;22(9):50. doi: 10.1007/s11926-020-00931-6. PMID: 32700001.
4. 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
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>
6. Ytterberg, Steven R., et al. "Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis." New England Journal of Medicine 386.4 (2022): 316-326
7. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis 2023; 82:119.
8. Nota informativa importante sugli inibitori della *Janus* chinasi (16/03/2023) www.aifa.gov.it