

Risultati dello studio clinico

Il presente documento riassuntivo illustra i risultati di un solo studio. I ricercatori devono prendere in esame i risultati di diversi tipi di studi per capire se un farmaco sperimentale è efficace, qual è il suo meccanismo d'azione e se prescriverlo ai pazienti è sicuro. I risultati di questo studio potrebbero differire da quelli di altri studi esaminati dai ricercatori.

Sponsor: Pfizer Inc.

Medicinale studiato: Tofacitinib (Xeljanz)

Numero di protocollo: A3921165

Periodo dello studio: Dal 10 maggio 2018 al 27 marzo 2024

Titolo dello studio: Efficacia e sicurezza di tofacitinib in bambini e adolescenti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGS) che interessa l'intero organismo

[Efficacia, sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di tofacitinib per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGS) con caratteristiche sistemiche attive in soggetti bambini e adolescenti]

Data della relazione: 22 novembre 2024

- Grazie! -

Pfizer, il Promotore, desidera ringraziarvi per la partecipazione, in qualità di genitori, di vostro/a figlio/a alla sperimentazione clinica e desidera fornirle una sintesi dei risultati che rappresentano tutti i partecipanti. Se invece sei il bambino o l'adolescente che ha partecipato, Pfizer ti ringrazia direttamente!

La presente sintesi descrive i risultati dello studio. Per eventuali domande relative allo studio o ai risultati, vi invitiamo a rivolgervi al medico o al personale del centro di riferimento.

Perché è stato condotto questo studio?

Cos'è l'artrite idiopatica giovanile sistemica?

L'artrite è una condizione che causa dolore e infiammazione alle articolazioni. L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è il tipo di artrite più comune nei bambini. "Idiopatica" significa "di origine sconosciuta" e "giovanile" significa che i sintomi della malattia iniziano prima dei 16 anni.

I giovani affetti da AIG possono avere un tipo di AIG rara e grave, chiamata AIG "sistemica" (AIGS). Sistemica significa che può colpire non solo le articolazioni ma anche altre parti del corpo, tra cui la pelle, il fegato, i polmoni e il cuore. I giovani affetti da AIGS hanno un sistema immunitario iperattivo che attacca erroneamente le parti sane del corpo, provocando dolore e infiammazione. Se non trattata, la AIGS può causare danni permanenti alle articolazioni. Per le persone affette da AIGS sono disponibili diversi trattamenti, ma non sono efficaci per tutti. I ricercatori sono alla ricerca di nuove opzioni terapeutiche per la AIGS.

Cos'è il tofacitinib?

Il tofacitinib è un farmaco orale approvato per il trattamento di adulti e bambini affetti da altri tipi di artrite. L'organismo produce proteine specifiche chiamate citochine che innescano l'attività del sistema immunitario. I pazienti affetti da AIGS presentano un aumento dei livelli di citochine, per cui il sistema immunitario è iperattivo o agisce in maniera errata. Tofacitinib agisce abbassando il livello di citochine nell'organismo. Ciò può contribuire a calmare l'attività del sistema immunitario, a controllare i sintomi della malattia e a ridurre il danno articolare.

Qual era l'obiettivo di questo studio?

- L'obiettivo di questo studio era conoscere gli effetti di tofacitinib nel prevenire il peggioramento dei sintomi dell'AIGS.

Alcuni pazienti di questo studio hanno ricevuto anche un placebo. Un placebo non contiene alcun principio attivo, ma è identico nell'aspetto al farmaco oggetto dello studio.

I ricercatori desideravano rispondere ai seguenti interrogativi:

Tofacitinib ha aumentato il tempo di peggioramento dell'AIGS rispetto al placebo nella Parte 2 dello studio?

Come era strutturato lo studio?

Come è stato condotto lo studio?

Questo studio è stato condotto in 2 parti, come illustrato nella figura 1 di seguito.

Parte 1:

Nella **Parte 1**, i ricercatori hanno voluto verificare l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib quando è stato somministrato ai partecipanti allo studio di età compresa tra 2 e 17 anni. Tofacitinib è stato somministrato in compresse o in forma liquida. Le compresse sono state somministrate alla dose di 5 mg ai partecipanti allo studio che pesavano 40 kg o più. La forma liquida di tofacitinib è stata somministrata a una dose calcolata in base al peso corporeo per i partecipanti allo studio che pesavano meno di 40 kg. La Parte 1 è stata ulteriormente suddivisa in due parti: **Parte 1A e Parte 1B**.

Nella **Parte 1 A**, tutti i partecipanti allo studio di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari o superiore a 40 kg hanno ricevuto tofacitinib 5 mg due volte al giorno. Quando tofacitinib si è dimostrato sicuro ed efficace a

questa dose, ai partecipanti allo studio di età inferiore ai 12 anni e di peso inferiore ai 40 kg è stata somministrata la stessa dose.

Se i partecipanti allo studio stavano assumendo corticosteroidi (CS) prima di partecipare allo studio, hanno continuato ad assumere la stessa dose di CS durante lo studio, per un massimo di 16 settimane nella Parte 1A. I corticosteroidi sono farmaci che aiutano a ridurre l'infiammazione.

I partecipanti che non assumevano CS o assumevano una dose inferiore di CS potevano passare direttamente alla Parte 2 se i loro sintomi erano migliorati del 30% per almeno 4 settimane ed erano stati trattati con tofacitinib per almeno 12 settimane. I partecipanti che assumevano una dose più elevata di CS potevano passare alla Parte 1B se i loro sintomi erano migliorati del 30% e si erano mantenuti stabili per almeno 4 settimane.

Nella **Parte 1B**, il medico dello studio ha ridotto la dose di CS che i partecipanti stavano assumendo nella Parte 1A. I partecipanti allo studio che hanno registrato un miglioramento di almeno il 50% dei sintomi dell'AIGS assumendo una dose inferiore di CS, hanno potuto continuare con la Parte 2 dello studio.

I partecipanti allo studio hanno assunto tofacitinib per un massimo di 40 settimane durante la Parte 1 di questo studio.

Nella Parte 1, i genitori o i tutori dei partecipanti e i ricercatori erano a conoscenza dei farmaci assunti dai partecipanti. Questo tipo di studio è noto come studio "in aperto".

Parte 2:

Nella Parte 2, i ricercatori hanno voluto scoprire se tofacitinib aumentasse il tempo di peggioramento dei sintomi di AIGS rispetto al placebo. I partecipanti allo studio sono stati assegnati a 1 dei 2 gruppi solo per caso.

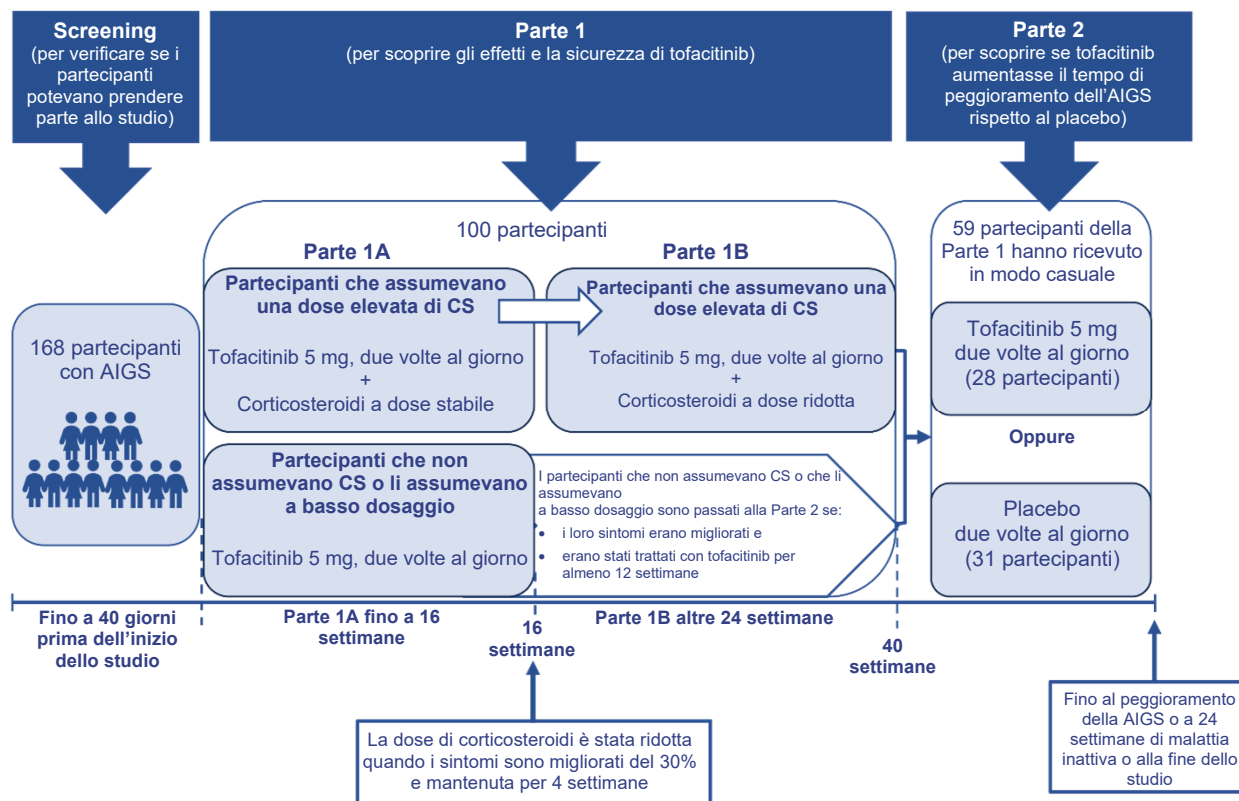
Questo è noto come “randomizzazione”. La “randomizzazione” viene effettuata per rendere più equo il confronto tra i gruppi.

- Tofacitinib: 5 mg in compresse o in forma liquida (1 mg/ml) 2 volte al giorno.
- Placebo: compresse o forma liquida 2 volte al giorno.

I genitori o i tutori dei partecipanti allo studio e i ricercatori non sapevano chi assumesse tofacitinib e chi il placebo durante la Parte 2. Questo tipo di studio è noto come studio in doppio cieco.

I ricercatori hanno poi confrontato i risultati dei partecipanti allo studio che assumevano tofacitinib con i risultati dei partecipanti allo studio che assumevano placebo. I partecipanti allo studio sono rimasti nella Parte 2 dello studio fino a quando non hanno avuto un peggioramento della AIGS, o hanno raggiunto 24 settimane di inattività della malattia, o fino alla fine dello studio.

Figura 1. Come era strutturato lo studio?



Dove si è svolto lo studio?

Il Promotore ha condotto questo studio in 101 centri in 16 stati in Nord America, Sud America, Europa, Asia, Medio Oriente e Africa.

Quando si è svolto lo studio?

Lo studio ha avuto inizio il 10 maggio 2018 e si è concluso il 27 marzo 2024.

Chi ha partecipato allo studio?

Lo studio ha incluso partecipanti affetti da AIGS con febbre e almeno 2 articolazioni con sintomi attivi di artrite, o almeno 5 articolazioni colpite. I partecipanti potevano assumere metotrexato e/o corticosteroidi, a una dose stabile, durante lo studio. Non potevano avere una storia di infezione da tubercolosi (infezione batterica nei polmoni) non trattata o trattata in modo inadeguato.

- In totale hanno preso parte allo studio 56 ragazzi, di cui 38 hanno partecipato alla Parte 2.
- In totale hanno preso parte allo studio 44 ragazze, di cui 21 hanno partecipato alla Parte 2.
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra i 2 e i 17 anni.

I partecipanti nella Parte 2 sono stati trattati fino a quando non hanno avuto un peggioramento della AIGS, o hanno raggiunto 24 settimane di inattività della malattia, o la fine dello studio.

Quanto è durato lo studio?

La durata complessiva dello studio è stata di 6 anni. La maggior parte dei partecipanti è rimasto nello studio per circa 2 anni e un piccolo numero di partecipanti è rimasto nello studio fino a 6 anni. Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto vi erano poche o nessuna possibilità che lo studio dimostrasse un qualsiasi beneficio quando i partecipanti assumevano tofacitinib rispetto al placebo per il trattamento della AIGS. Il tofacitinib non ha aumentato il tempo di peggioramento dell'AIGS rispetto al placebo.

Quando lo studio si è concluso nel marzo 2024, lo Sponsor ha iniziato ad analizzare le informazioni raccolte e ha poi redatto una relazione dei risultati. Il presente documento è una sintesi di tale relazione.

Quali sono stati i risultati dello studio?

Tofacitinib ha aumentato il tempo di peggioramento dell'AIGS rispetto al placebo nella Parte 2 dello studio?

In questo studio, il tempo di peggioramento dell'AIGS nei partecipanti che hanno assunto tofacitinib non è stato diverso da quello dei partecipanti che hanno assunto placebo.

Questo significa che i risultati dello studio non hanno mostrato che un trattamento era migliore di un altro nell'impedire il peggioramento dell'AIGS.

Ciò non significa che tutti i pazienti in questo studio abbiano ottenuto questi risultati. Questo è un riepilogo soltanto di alcuni dei principali risultati di questo studio. Altri studi potrebbero presentare risultati diversi.

Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?

I ricercatori hanno registrato tutti i problemi medici che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. I partecipanti potrebbero aver avuto problemi medici per motivi non legati allo studio (ad esempio, causati da una patologia di base o manifestatisi per caso). Oppure, i problemi medici potrebbero essere stati causati dal trattamento in studio o da un altro medicinale che il partecipante stava assumendo. A volte la causa di un problema medico è ignota. Grazie al confronto dei problemi medici di vari gruppi di trattamento in diversi studi, i medici cercano di capire quali sono gli effetti che un farmaco in studio potrebbe avere su un partecipante.

Nella Parte 1, 55 partecipanti dei 100 (55%) della Parte 1A hanno avuto almeno 1 problema medico. Ventiquattro (24) partecipanti dei 54 (44%) della Parte 1B hanno avuto almeno 1 problema medico.

Complessivamente 6 partecipanti hanno lasciato lo studio a causa di problemi medici nella Parte 1A. Nessun partecipante ha abbandonato lo studio per problemi medici durante la Parte 1B.

Nella Parte 2, 23 partecipanti su 28 (82%) nel gruppo trattato con tofacitinib e 25 su 31 (81%) nel gruppo trattato con placebo hanno avuto almeno 1 problema medico. Un totale di 10 partecipanti nel gruppo trattato con tofacitinib e 16 partecipanti nel gruppo trattato con placebo hanno abbandonato lo studio a causa di problemi medici nella Parte 2.

I problemi medici più comuni - quelli riportati da più del 7% dei partecipanti - sono descritti di seguito nella Tabella 1 per la Parte 1 e nella Tabella 2 per la Parte 2 dello studio.

Qui di seguito sono riportate le istruzioni su come leggere le tabelle.

Istruzioni per la comprensione della Tabella 1.

- La **prima** colonna della Tabella 1 elenca i problemi medici che sono stati comunemente riferiti durante lo studio. Sono elencati tutti i problemi medici segnalati da più del 7% dei partecipanti.
- La **seconda** colonna indica quanti dei 100 partecipanti che hanno assunto il farmaco dello studio nella Parte 1A hanno riportato ciascun problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei 100 partecipanti che hanno assunto il farmaco dello studio che ha riferito il problema medico.
- La terza colonna indica quanti dei 54 partecipanti che hanno assunto il farmaco dello studio nella Parte 1B hanno riportato

ciascun problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei 54 partecipanti che hanno assunto il farmaco dello studio che ha riferito il problema medico.

- Usando queste istruzioni, è possibile notare che 0 dei 100 (0%) partecipanti che hanno assunto il farmaco oggetto dello studio nella Parte 1A hanno riferito Covid-19. In totale 5 dei 54 (9%) partecipanti che hanno assunto il farmaco oggetto dello studio nella Parte 1B hanno riferito Covid-19.

Tabella 1. Problemi medici comunemente segnalati dai partecipanti allo studio nella Parte 1 dello studio

Problema medico	PARTE 1A	PARTE 1B
	Tofacitinib 5 mg (100 partecipanti)	Tofacitinib 5 mg (54 partecipanti)
COVID-19	0 partecipanti su 100 (0%)	5 partecipanti su 54 (9%)
Infezione nel naso o nella gola	10 partecipanti su 100 (10%)	7 partecipanti su 54 (13%)

Tabella 2. Problemi medici comunemente segnalati dai partecipanti allo studio durante la Parte 2 dello studio

Problema medico	Tofacitinib 5 mg (28 partecipanti)	Placebo (31 partecipanti)
Febbre	4 partecipanti su 28 (14%)	1 partecipante su 31 (3%)
Infiammazione delle vie aeree che portano l'aria ai polmoni	0 partecipanti su 28 (0%)	3 partecipanti su 31 (10%)
Infezione nel naso o nella gola	3 partecipanti su 28 (11%)	5 partecipanti su 31 (16%)
Infezione del sistema urinario	0 partecipanti su 28 (0%)	3 partecipanti su 31 (10%)
Peggioramento dell'AIGS	8 partecipanti su 28 (29%)	14 partecipanti su 31 (45%)
Vomito	3 partecipanti su 28 (11%)	1 partecipante su 31 (3%)

I partecipanti allo studio hanno manifestato problemi medici gravi?

Un problema medico è considerato “grave” quando è pericoloso per la vita, necessita di cure ospedaliere o lascia problemi permanenti.

Sette (7) partecipanti (7%, o 7 su 100 partecipanti) hanno avuto problemi medici gravi nella Parte 1A. Nessun partecipante ha avuto gravi problemi medici nella Parte 1B. Nella Parte 2, 2 partecipanti (7%, o 2 su 31 partecipanti) del gruppo placebo hanno avuto gravi problemi medici.

- Nella Parte 1A, 3 partecipanti hanno avuto un peggioramento dell'AIGS, 3 partecipanti hanno avuto determinate malattie rare che colpiscono il sistema immunitario e 1 partecipante ha segnalato depressione e sovradosaggio.
- Nella Parte 2, 1 partecipante ha avuto un'infezione delle vie aeree che portano l'aria ai polmoni e 1 partecipante ha avuto calcoli renali nel gruppo placebo.

Nessun partecipante è morto durante lo studio.

Dove è possibile reperire ulteriori informazioni su questo studio?

In caso di domande sui risultati del vostro studio, vi invitiamo a rivolgervi al medico o al personale del vostro centro di riferimento.

Per maggiori dettagli sul protocollo di studio, vi preghiamo di visitare:

www.pfizer.com/research/

[research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/clinical_trials/trial_results)

Utilizzare il numero di protocollo

A3921165

La relazione scientifica completa di questo studio è disponibile online ai seguenti indirizzi:

www.clinicaltrials.gov

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilizzare il codice identificativo dello studio **NCT03000439**

Utilizzare il codice identificativo dello studio

2017-002018-29

Ricordate che i ricercatori esaminano i risultati di molti studi per scoprire quali farmaci potrebbero essere efficaci e sicuri per i pazienti.

Di nuovo, se vostro/a figlio/a ha partecipato a questo studio, **vi ringraziamo** per esservi offerti volontari. Conduciamo ricerche per individuare i



modi migliori per aiutare i pazienti e voi
avete contribuito a questo obiettivo!