

## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Iulie 2021

### ▼ **Xeljanz (tofacitinib): Risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare majore și malignități în asociere cu utilizarea tofacitinib, comparativ cu inhibitori de TNF-alfa**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDDMR), compania Pfizer Europe MA EEIG dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

#### *Rezumat*

- În studiul clinic finalizat (A3921133), care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă (PR), cu vârsta de 50 de ani și peste și cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a infarctului miocardic la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-alfa.
- Studiul a arătat, de asemenea, o incidență crescută a malignităților, altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM), în special a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-alfa.

- **Tofacitinib ar trebui administrat pacienților cu vârsta de peste 65 de ani, pacienților fumători actuali sau care au fumat în trecut, pacienților cu alți factori de risc cardiovascular și pacienților cu alți factori de risc pentru malignități, doar dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.**
- 
- **Medicii prescriptori ar trebui să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu utilizarea Xeljanz, inclusiv infarctul miocardic, cancerul pulmonar și limfomul.**

#### *Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță*

Tofacitinib este un inhibitor JAK și este indicat în tratamentul pentru:

- poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă sau artrită psoriazică (APs) activă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii.
- colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

În martie 2021, o comunicare scrisă a fost trimisă profesioniștilor din domeniul sănătății, informându-i că datele dintr-un studiu clinic finalizat (A3921133) care a inclus pacienți cu PR, cu vârsta de 50 de ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, sugerează un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignități [altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM)] în asociere cu utilizarea tofacitinib, comparativ cu pacienții tratați cu un inhibitor de TNF-alfa.

După finalizarea unei proceduri de revizuire a acestor date de către EMA, au fost adoptate recomandări după cum se specifică în „rezumatul” de mai sus. Informațiile despre produs pentru Xeljanz și materialele educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți vor fi actualizate în consecință.

#### **Studiul A3921133 privind profilul de siguranță pe termen lung la pacienții cu PR**

Studiul ORAL Surveillance (A3921133) a fost un studiu clinic de mari dimensiuni (N=4.362), randomizat, controlat activ, pentru evaluarea profilului de siguranță al tofacitinib pentru două doze (tofacitinib 5 mg, de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg, de două ori pe zi), comparativ cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală alfa (inhibitor de TNF-alfa), la subiecții cu PR, cu vârsta de 50 de ani și peste și cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar (definit în protocol ca: fumător actual de țigarete, hipertensiune arterială, lipoproteine cu densitate mare [HDL] <40 mg/ dL, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană, antecedente familiale de boală coronariană timpurie, PR cu manifestări extra-articulare), dintre care unii sunt, de asemenea, factori de risc cunoscuți pentru malignitate.

Obiectivele primare asociate ale acestui studiu au fost MACE atribuite și malignități atribuite (altele decât CPNM). De asemenea, acest studiu este unul potențat de evenimente, care a necesitat urmărirea a cel puțin 1500 de pacienți pe o perioadă de 3 ani. Criteriile de non-inferioritate prestabilite nu au fost îndeplinite pentru aceste obiective primare asociate și studiul clinic nu a putut demonstra că tofacitinib este non-inferior inhibitorilor de TNF-alfa („nu mai rău decât”). Rezultatele sugerează că aceste riscuri sunt asociate cu ambele doze aprobate/ regimuri de dozare: atât 5 mg de două ori pe zi, cât și 10 mg de două ori pe zi (care este aprobat numai în colita ulcerativă).

### **MACE (inclusiv infarct miocardic)**

S-a observat o creștere a ratei infarctului miocardic non-fatal la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF-alfa.

#### **Rata de incidență și rata hazardului pentru MACE și infarct miocardic**

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi <sup>a</sup>	Tofacitinib Doze combinate <sup>b</sup>	Inhibitor de TNF-alfa
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (II 95%) la 100 pacient-ani	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (II 95%) versus inhibitor de TNF-alfa	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
<b>IM<sup>c</sup> Fatal</b>				
IR (II 95%) la 100 pacient-ani	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
HR (II 95%) versus inhibitor de TNF-alfa	0.00 (0.00, Inf)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
<b>IM<sup>c</sup> Non-fatal</b>				
IR (II 95%) la 100 pacient-ani	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
HR (II 95%) versus inhibitor de TNF-alfa	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

<sup>a</sup> Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi include date de la pacienți care au fost trecuți de la tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

<sup>b</sup> Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

<sup>c</sup> Pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau în decurs de 60 de zile de la întreruperea tratamentului. Abrevieri: MACE = evenimente adverse cardiovasculare majore, IM = infarct miocardic, TNF = factor de necroză tumorală, IR = rata incidenței, HR = rata hazardului, II = interval de încredere, PY = pacient-ani, Inf = infinit

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea IM (fatal și non-fatal) au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta  $\geq 65$  ani, bărbat, status de fumător actual sau în trecut, antecedente de diabet și antecedente de boală coronariană (care includ infarctul miocardic, boala coronariană, angina pectorală stabilă sau procedurile de arteră coronară).

### **Malignități, altele decât CPNM (inclusiv cancer pulmonar și limfom)**

S-a observat o creștere a ratei malignităților, altele decât CPNM, în special a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF-alfa.

#### **Rata de incidență și rata hazardului pentru malignități, altele decât CPNM<sup>a</sup>**

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi <sup>b</sup>	Tofacitinib Doze combinate <sup>c</sup>	Inhibitor de TNF-alfa
<b>Malignități, altele decât CPNM</b>				
IR (II 95%) la 100 pacient-ani	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (II 95%) versus inhibitor de TNF-alfa	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
<b>Cancer pulmonar</b>				
IR (II 95%) la 100 pacient-ani	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
HR (II 95%) versus inhibitor de TNF-alfa	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
<b>Limfom</b>				
IR (II 95%) la 100 pacient-ani	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
HR (II 95%) versus inhibitor de TNF-alfa	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

<sup>a</sup> Pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau după întreruperea tratamentului, până la sfârșitul studiului.

<sup>b</sup> Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi include date de la pacienți care au fost trecuți de la tofacitinib 10 mg de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

<sup>c</sup> Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi

Abrevieri: CPNM = cancerul de piele non-melanom, TNF = factor de necroză tumorală, IR = rata de incidență, HR = rata hazardului, II = interval de încredere, PY = pacient-ani

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea malignităților, altele decât CPNM, au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta  $\geq 65$  ani și status de fumător actual sau în trecut.

#### ***Apel la raportarea reacțiilor adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului ▼ Xeljanz (tofacitinib) către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ( [www.anm.ro](http://www.anm.ro) ), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

**Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 - București, România

Fax: +40 21 316 34 97

Tel: +4021 317.11.00 /int. 351

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>

---

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**Pfizer Romania SRL**

Willbrook Platinum Business and Convention Center

Șos. București-Ploiești 172-176, Clădirea B, et. 5, sect. 1, 013686-București

e-mail: [ROU.AEReporting@pfizer.com](mailto:ROU.AEReporting@pfizer.com)

Tel: +40 21 207 28 00

Fax: +40 21 207 28 06

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

***Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a deținătorului de autorizație de punere pe piață***

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentului Xeljanz (tofacitinib), vă rugăm să contactați Departamentul de Informații medicale al reprezentanței locale a companiei Pfizer: [MedicalInformationRomania@pfizer.com](mailto:MedicalInformationRomania@pfizer.com).

Cu deosebit respect,

Sergiu Mosoia

Director Medical Pfizer România