

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**

ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

Warszawa, dnia 24.03.2021 r.

## **Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia**

**▼Xeljanz (tofacytynib): Wstępne wyniki badania klinicznego dotyczące zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych (z wyłączeniem NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa**

Szanowni Państwo,

Firma Pfizer Europe MA EEIG w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) pragnie przekazać następujące informacje:

### ***Podsumowanie***

- **Wstępne dane z ukończonego badania klinicznego prowadzonego z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (A3921133) sugerują zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events, MACE*) oraz nowotworów złośliwych [z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. *non-melanoma skin cancer, NMSC*)] podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF-alfa.**
- **Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas podejmowania decyzji o przepisaniu pacjentowi tofacytynibu lub kontynuowaniu leczenia tym produktem leczniczym. Należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego tofacytynib.**
- **Należy poinformować pacjentów, że nie powinni przerywać stosowania tofacytynibu bez uprzedniej konsultacji z lekarzem i omówienia pytań lub wątpliwości.**
- **Obecnie EMA prowadzi dalszą ocenę danych z badania A3921133 i ich potencjalny wpływ na Charakterystykę produktu leczniczego tofacytynib.**

**Ostateczne wnioski i zalecenia zostaną przekazane zaraz po zakończeniu oceny.**

### ***Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa***

Tofacytynib jest inhibitorem JAK i jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS, ang. *rheumatoid arthritis - RA*) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego lub aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS, ang. *active psoriatic arthritis - PsA*) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby.
- czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis - UC*) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.

### **Długoterminowe badanie dotyczące bezpieczeństwa A3921133 prowadzone z udziałem pacjentów z RZS**

Badanie ORAL surveillance (A3921133) to duże (N=4362), randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną oceniające bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w dwóch dawkach (5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z inhibitorem czynnika martwicy nowotworu alfa (inhibitor TNF-alfa) u pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (czynniki ryzyka określono w protokole jako: aktualne palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, stężenie lipoprotein wysokiej gęstości [HDL] < 40 mg/dl, cukrzyca, choroba wieńcowa w wywiadzie, przedwczesna choroba niedokrwienna serca w wywiadzie rodzinnym, występowanie zmian pozastawowych związanych z RZS), przy czym niektóre z nich są również znanymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi tego badania były potwierdzone MACE oraz potwierdzone przypadki nowotworów złośliwych (z wyłączeniem NMSC). Badanie jest badaniem typu *event-powered*, w którym wymagana jest również obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata. Dla tych równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych nie zostały osiągnięte wcześniej określone kryteria nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), i w badaniu klinicznym nie można było wykazać, że tofacytynib okazał się być „nie-gorszym” niż inhibitory TNF-alfa. Wyniki sugerują, że ryzyka są związane ze stosowaniem obydwu zatwierdzonych schematów dawkowania [5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę — schemat dawkowania zatwierdzony wyłącznie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)].

Analizy pierwotne obejmowały 135 uczestników badania z potwierdzonymi MACE i 164 uczestników z potwierdzonymi nowotworami złośliwymi (z wyłączeniem NMSC). Najczęściej zgłaszanym MACE był zawał mięśnia sercowego. Najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym (z wyłączeniem NMSC) był rak płuca. U osób, u których częściej występowały znane czynniki ryzyka MACE i nowotworów złośliwych (np. podeszły wiek,

palenie tytoniu), zaobserwowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach badania.

*Potwierdzone przypadki MACE\**

	<b>Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę</b>	<b>Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę**</b>	<b>Dawki tofacytynibu łącznie</b>	<b>Inhibitory TNF-alfa</b>
Całkowita liczba uczestników badania	1455	1456	2911	1451
Liczba uczestników, u których wystąpiło pierwsze zdarzenie w okresie ryzyka *** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Pacjentolata	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
IR (95% CI) (liczba uczestników badania, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat)	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 (95% CI) dla tofacytynibu vs inhibitory TNF-alfa	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

(\*) Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

(\*\*) Grupa leczona dawką 10 mg dwa razy na dobę obejmuje pacjentów, którym w wyniku modyfikacji badania w lutym 2019 r. zmieniono dawkę 10 mg dwa razy na dobę na dawkę 5 mg dwa razy na dobę.

(\*\*\*) Okres ryzyka trwał od rozpoczęcia leczenia do upływu 60 dni od podania ostatniej dawki.

(\*\*\*\*) Kryterium *non-inferiority* (nie mniejszej skuteczności) dla pierwotnego porównania połączonych dawek tofacytynibu z inhibitorami TNF-alfa nie zostało spełnione, ponieważ górna granica 95% CI przekroczyła określone wcześniej kryterium *non-inferiority* wynoszące 1,8, tj. 1,94 > 1,8.

Potwierdzone przypadki nowotworów złośliwych z wyłączeniem NMSC\*

	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę**	Dawki tofacytynibu łącznie	Inhibitory TNF-alfa
Całkowita liczba uczestników badania	1455	1456	2911	1451
Liczba uczestników, u których wystąpiło pierwsze zdarzenie w okresie ryzyka *** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Pacjentolata IR (95% CI) (liczba uczestników badania, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat)	5491,48 1,13 (0,87, 1,45)	5311,71 1,13 (0,86, 1,45)	10803,19 1,13 (0,94, 1,35)	5482,30 0,77 (0,55, 1,04)
HR (95% CI) dla tofacytynibu vs inhibitory TNF-alfa	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(\*) Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

(\*\*) Grupa leczona dawką 10 mg dwa razy na dobę obejmuje pacjentów, którym w wyniku modyfikacji badania w lutym 2019 r. zmieniono dawkę 10 mg dwa razy na dobę na dawkę 5 mg dwa razy na dobę

(\*\*\*) Okres ryzyka obejmował cały dostępny okres obserwacji, niezależnie od ekspozycji na leczenie.

(\*\*\*\*) Kryterium *non-inferiority* (nie mniejszej skuteczności) dla pierwotnego porównania połączonych dawek tofacytynibu z inhibitorami TNF-alfa nie zostało spełnione, ponieważ górna granica 95% CI przekroczyła określone wcześniej kryterium *non-inferiority* wynoszące 1,8, tj. 1,94 > 1,8.

Obecnie EMA prowadzi dalszą ocenę danych z badania A3921133 i ich potencjalny wpływ na Charakterystykę produktu leczniczego tofacytynib. Ostateczne wnioski i zalecenia zostaną przekazane zaraz po zakończeniu oceny

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych związane ze stosowaniem produktu leczniczego Xeljanz▼ zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:  
Dział Monitorowania Bezpieczeństwa Leków  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa  
tel.: +48 22 335-6326  
faks: 00800112-4454 (nr bezpłatny)  
e-mail: [POL.AEReporting@pfizer.com](mailto:POL.AEReporting@pfizer.com)

▼ Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

***Dane kontaktowe przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego***

Dział Informacji Medycznej  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
tel.: +48 22 33 56 100  
e-mail: [medical.info.pl@pfizer.com](mailto:medical.info.pl@pfizer.com)

Z poważaniem,

dr n. med. Michał Kurzelewski  
Dyrektor Medyczny  
Pfizer Polska Sp. z o.o.