

**Pfizer Polska Sp. z o.o.**  
ul. Żwirki i Wigury 16B  
02-092 Warszawa (Polska)

Warszawa, dnia 06.07.2021 r.

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

**▼ Xeljanz (tofacytynib): Zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych 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***

- **W zakończonym badaniu klinicznym (A3921133) z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obserwowano zwiększoną częstość występowania zawału mięśnia sercowego podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa.**
- **Badanie wykazało również zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*), szczególnie raka płuca i chłoniaka, podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa.**
- **Tofacytynib powinien być wyłącznie stosowany u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości palili papierosy, u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywy leczenia.**
- **Lekarze powinni omówić z pacjentami zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego XELJANZ, w tym zawał mięśnia sercowego, rak płuca i chłoniak.**

## ***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 łuszczykowego 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.

W marcu 2021 r. został wysłany Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, w którym poinformowano, że dane z ukończonego badania klinicznego (A3921133) u pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiovascular events*) i nowotworów złośliwych (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC)) podczas stosowania tofacytynibu w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF-alfa.

Po zakończeniu procedury przeglądu tych danych przez EMA przyjęto zalecenia, które zostały wyszczególnione powyżej w punkcie „Podsumowanie”. Druki informacyjne produktu leczniczego Xeljanz oraz materiały edukacyjne dla fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjentów zostaną odpowiednio zaktualizowane.

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

Badanie ORAL surveillance (A3921133) było dużym (N=4362), randomizowanym badaniem klinicznym z grupą kontrolną oceniającym 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 (inhibitory 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 pierwszorzędnymi punktami końcowymi tego badania były potwierdzone MACE oraz potwierdzone przypadki nowotworów złośliwych (z wyłączeniem NMSC). Było to badanie typu *event-powered*, w którym wymagana była również obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata. Dla tych równorzędnych pierwszorzędnymi 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)].

### **MACE (w tym zawał mięśnia sercowego)**

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano zwiększenie częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, w porównaniu z inhibitorem TNF-alfa.

#### **Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla MACE i zawału mięśnia sercowego**

	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę <sup>a</sup>	Dawki tofacytynibu łącznie <sup>b</sup>	Inhibitor TNF
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) na 100 PY	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) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<b>Zakończony zgonem MI<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) na 100 PY	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 (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<b>Niezakończony zgonem MI<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) na 100 PY	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 (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

<sup>a</sup> Grupa leczona tofacytynibem 10 mg dwa razy na dobę obejmuje pacjentów, u których zmieniono leczenie z tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w wyniku modyfikacji badania.

<sup>b</sup> Połączone dawki tofacytynibu 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu 10 mg dwa razy na dobę.

<sup>c</sup> W oparciu o zdarzenia występujące podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia.

Skróty: MACE = poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI = zawał mięśnia sercowego, TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Następujące czynniki predykcyjne wystąpienia zawału mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem) zostały zidentyfikowane przy użyciu wieloczynnikowego modelu Coxa z selekcją wsteczną: wiek  $\geq 65$  lat, męczyzna, palący obecnie lub w przeszłości, cukrzyca w wywiadzie oraz choroba wieńcowa w wywiadzie (co obejmuje zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcową serca, stabilną dusznicę bolesną lub zabiegi na tętnicach wieńcowych).

### **Nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC (w tym rak płuca i chłoniak)**

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych z wyłączeniem NMSC, szczególnie raka płuca i chłoniaka, w porównaniu z inhibitorem TNF-alfa.

## Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla nowotworów złośliwych z wyłączeniem NMSC<sup>a</sup>

	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę <sup>a</sup>	Dawki tofacytynibu łącznie <sup>b</sup>	Inhibitor TNF
<b>Nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC</b>				
IR (95% CI) na 100 PY	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 (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<b>Rak płuca</b>				
IR (95% CI) na 100 PY	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 (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<b>Chłoniak</b>				
IR (95% CI) na 100 PY	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 (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

<sup>a</sup> W oparciu o zdarzenia występujące w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia do końca badania.

<sup>b</sup> Grupa leczona tofacytynibem 10 mg dwa razy na dobę obejmuje pacjentów, u których zmieniono leczenie z tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w wyniku modyfikacji badania.

<sup>c</sup> Połączone dawki tofacytynibu 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu 10 mg dwa razy na dobę.

Skróty: NMSC = nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry, TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata

Następujące czynniki predykcyjne rozwoju nowotworów z wyłączeniem NMSC zostały zidentyfikowane przy użyciu wieloczynnikowego modelu Coxa z selekcją wsteczną: wiek  $\geq 65$  lat oraz obecne lub przeszłe palenie.

### 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. Magdalena Kosydar-Piechna  
*Dyrektor Medyczny I&I*