# COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Martie 2021

**▼Xeljanz (tofacitinib): Rezultatele inițiale dintr-un studiu clinic indică o creștere a riscului de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore și a malignităților (altele decât cancerul de piele non-melanom), în asociere cu utilizarea tofacitinib, comparativ cu inhibitorii 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 (ANMDMR), compania Pfizer Europe MA EEIG dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

*Rezumat*

- **Datele preliminare dintr-un studiu clinic finalizat (A3921133), care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă, sugerează un risc mai mare de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare majore (*major adverse cardiovascular events* - MACE) și a malignităților [altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM)] la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-alfa.**
- **Continuați să luați în considerare beneficiile și riscurile tofacitinib atunci când decideți să prescrieți sau să continuați tratamentul pacienților cu acest medicament. Urmați în continuare recomandările din informațiile despre produs ale tofacitinib.**
- **Sfătuiți pacienții să nu oprească administrarea tofacitinib fără a se consulta mai întâi cu medicul lor curant și, de asemenea, să discute cu acesta dacă au întrebări sau nelămuriri.**
- **Evaluarea suplimentară a datelor din studiul A3921133 și potențialul impact al acestora asupra informațiilor despre produs ale tofacitinib, evaluare efectuată de către EMA, este în curs de desfășurare, iar concluziile finale și recomandările vor fi comunicate imediat ce evaluarea va fi finalizată.**

*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.

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

Studiul ORAL Surveillance (A3921133) este 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 necesită 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 nu este 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).

Analizele primare au inclus 135 de subiecți cu MACE atribuite și 164 subiecți cu malignități atribuite (altele decât CPNM). Cel mai frecvent MACE raportat a fost infarctul miocardic. Cea mai frecvent raportată malignitate (alta decât CPNM) a fost cancerul pulmonar. La subiecții cu o prevalență mai mare a factorilor de risc cunoscuți pentru MACE și malignitate (de exemplu, vârstă înaintată, fumat) s-a observat o rată mai mare a evenimentelor, în toate grupurile de tratament.

*MACE atribuite**

| | **Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi** | **Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi **** | **Tofacitinib Doze combinate** | **Inhibitori de TNF-alfa** |
|---|---|---|---|---|
| Numărul total de subiecți | 1455 | 1456 | 2911 | 1451 |
| Numărul de subiecți cu primul eveniment în perioada de risc *** (%) | 47 (3.23) | 51 (3.50) | 98 (3.37) | 37 (2.55) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Persoane-ani | 5166.32 | 4871.96 | 10038.28 | 5045.27 |
| IR (IÎ 95%) (numărul de subiecți cu evenimente la 100 persoane-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 (IÎ 95%) pentru tofacitinib vs inhibitori de TNF-alfa | 1.24 (0.81, 1.91) | 1.43 (0.94, 2.18) | 1.33 (0.91, 1.94)**** | |

(*) Pe baza modelului de hazard proporțional Cox.

(**) Grupul de tratament cu 10 mg de două ori pe zi include pacienții care au fost trecuți de la 10 mg de două ori pe zi la 5 mg de două ori pe zi, ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu în februarie 2019.

(***) Perioada de risc a fost de la începutul tratamentului până la 60 de zile după ultima doză.

(****) Criteriul de non-inferioritate nu a fost îndeplinit pentru comparația primară a dozelor combinate de tofacitinib versus inhibitori de TNF-alfa, deoarece limita superioară a IÎ 95% a depășit criteriul de non-inferioritate predefinit de 1.8, adică 1.94 > 1.8.

***Malignități atribuite, altele decât CPNM****

| | **Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi** | **Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi **** | **Tofacitinib Doze combinate** | **Inhibitori de TNF-alfa** |
|---|---|---|---|---|
| Numărul total de subiecți | 1455 | 1456 | 2911 | 1451 |
| Numărul de subiecți cu primul eveniment în perioada de risc *** (%) | 62 (4.26) | 60 (4.12) | 122 (4.19) | 42 (2.89) |
| Persoane-ani | 5491.48 | 5311.71 | 10803.19 | 5482.30 |
| IR (IÎ 95%) (numărul de subiecți cu evenimente la 100 persoane-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 (IÎ 95%) pentru tofacitinib vs inhibitori de TNF-alfa | 1.47 (1.00, 2.18) | 1.48 (1.00, 2.19) | 1.48 (1.04, 2.09)**** | |

(*) Pe baza modelului de hazard proporțional Cox.

(**) Grupul de tratament cu 10 mg de două ori pe zi include și pacienții care au fost trecuți de la 10 mg de două ori pe zi la 5 mg de două ori pe zi, ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu în februarie 2019.

(***) Perioada de risc a inclus toate intervalele de urmărire disponibile, indiferent de expunerea la tratament.

(****) Criteriul de non-inferioritate nu a fost îndeplinit pentru comparația primară a dozelor combinate de tofacitinib versus inhibitori de TNF-alfa, deoarece limita superioară a IÎ 95% a depășit criteriul de non-inferioritate predefinit de 1.8, adică 2.09 > 1.8.

Evaluarea suplimentară a datelor din studiul A3921133 și impactul potențial al acestora asupra informațiilor despre produs ale tofacitinib, evaluare efectuată de către EMA, este în curs de desfășurare. Concluziile finale și recomandările vor fi comunicate imediat ce evaluarea va fi finalizată.

***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), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

**Agenția 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: + 4 021 317 11 01
E-mail: adr@anm.ro
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
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 ale 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.

Cu deosebit respect,

Sergiu Mosoia
Director Medical Pfizer România