

April 2021.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Xeljanz ▼ (tofacitinib): Preliminarni rezultati kliničkog ispitivanja o povećanom riziku od nastanka ozbiljnih neželjenih kardiovaskularnih događaja i maligniteta (isključujući nemelanomski kancer kože (engl. *non-melanoma skin cancer* - NMSC)) pri primeni tofacitiniba u odnosu na terapiju inhibitorima faktora nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor* – TNF alfa)

Poštovani,

Pfizer SRB d.o.o, nosilac dozvole za lek Xeljanz, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak

- Preliminarni podaci dobijeni u završenom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (A3921133) ukazuju na povećani rizik od nastanka ozbiljnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events* – MACE) i maligniteta (isključujući nemelanomski kancer kože, NMSC) pri primeni tofacitiniba u odnosu na terapiju inhibitorima TNF alfa.
- Razmotrite koristi i rizike primene tofacitiniba pri donošenju odluke o propisivanju leka pacijentu ili nastavku terapije tofacitinibom. Nastavite da pratite preporuke navedene u Sažetku karakteristika leka za tofacitinib.
- Posavetujte pacijente da ne treba da prekinu primenu tofacitiniba bez prethodne konsultacije sa lekarom i da mu se obrate ako imaju neka pitanja ili nedoumice u vezi sa primenom tofacitiniba.
- Evropska agencije za lekove (EMA) trenutno sprovodi dalju procenu podataka dobijenih iz kliničkog ispitivanja A2921133 i njihov potencijalni uticaj na informacije o leku za tofacitinib. Finalni zaključci i preporuke će biti objavljeni nakon završetka procene podataka.

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaza (engl. *Janus kinase* – JAK) i indikovano je za lečenje

- odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom reumatoidnog artritisa (RA) ili aktivnim psorijaznim artritismom (PsA) kod pacijenata koji nisu pokazali adekvatan odgovor na jedan ili više antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti ili nisu podnosili terapiju ovim lekovima.
- odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (UC) koji nisu pokazali adekvatan odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju, odnosno kod pacijenata koji su izgubili odgovor na terapiju ili nisu podnosili terapiju ovim lekovima.

Dugoročno kliničko ispitivanje bezbednosti primene leka kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom A3921133

Ispitivanje *ORAL Surveillance* (A3921133) je veliko (N = 4362), randomizovano, aktivno kontrolisano kliničko ispitivanje koje procenjuje bezbednost primene tofacitiniba kod dva režima doziranja (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) u poređenju sa inhibitorima TNF alfa kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom starosti od 50 godina ili starijih sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika (faktori kardiovaskularnog rizika definisani su u protokolu kao: aktivni pušač, visok krvni pritisak, vrednost lipoproteina velike gustine (engl. *high-density lipoprotein* – HDL) <40 mg/dL, *diabetes mellitus*, bolest koronarnih arterija u anamnezi, prevremena koronarna bolest srca u porodičnoj anamnezi, ekstraartikularni reumatoidni artritis), od kojih su neki takođe poznati i kao faktori rizika za malignitete.

Koprimarni parametri praćenja ishoda bili su potvrđeni ozbiljni kardiovaskularni neželjeni događaji (MACE) i potvrđene maligne bolesti (isključujući NMSC). Ovo ispitivanje je pokrenuto događajima i ujedno zahteva praćenje najmanje 1500 pacijenata tokom 3 godine. Unapred definisani kriterijumi neinferiornosti nisu bili ispunjeni za navedene koprimarne parametre praćenja i kliničko ispitivanje nije moglo da dokaže neinferiornost tofacitiniba (tj. “nije gori od”) u odnosu na inhibitore TNF alfa. Rezultati ispitivanja ukazuju da su ovi podaci povezani sa oba odobrena režima doziranja (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno što je doziranje odobreno samo za ulcerozni kolitis).

Primarne analize su uključivale 135 ispitanika sa potvrđenim MACE i 164 ispitanika sa potvrđenim malignitetima (isključujući NMSC). Najčešće prijavljivani MACE bio je infarkt miokarda. Najčešće prijavljivani malignitet (isključujući NMSC) bio je kancer pluća. Kod ispitanika sa većom prevalencom poznatih faktora rizika za MACE i malignitete (npr. starost, pušenje), zabeležena je češća pojava događaja u svim grupama.

Potvrđen MACE*

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**	Oba dozna režima tofacitiniba	Inhibitori TNF alfa
Ukupan broj ispitanika	1455	1456	2911	1451
Broj ispitanika sa prvim događajem u toku perioda rizika*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Osoba-godina	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
IR (95% CI) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	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) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF alfa	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94) ****	

(*) Na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnog hazarda (engl. *Cox proportional hazard model*)

(**) U grupu koja je uzimala 10 mg dva puta dnevno spadaju i pacijenti kojima je promenjena doza sa 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno što je rezultat modifikacije studije u februaru 2019. god.

(***) Period rizika obuhvata period od početka terapije do 60 dana nakon poslednje doze.

(****) Kriterijum neinferiornosti nije ispunjen za primarno poređenje oba dozna režima tofacitiniba u odnosu na inhibitore TNF alfa, jer je gornja granica 95% CI prešla unapred definisani kriterijum neinferiornosti od 1,8, tj. 1,94>1,8.

Potvrđeni malignitet isključujući NMSC*

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**	Oba dozna režima tofacitiniba	Inhibitori TNF alfa
Ukupan broj ispitanika	1455	1456	2911	1451
Broj ispitanika sa prvim događajem u toku perioda rizika *** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Osoba-godina	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
IR (95% CI) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	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) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF alfa	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09) ****	

(*) Na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnog hazarda (*engl. Cox proportional hazard model*)

(**) U grupu koja je uzimala 10 mg dva puta dnevno spadaju i pacijenti kojima je promenjena doza sa 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno što je rezultat modifikacije studije u februaru 2019. god.

(***) Period rizika je obuhvatio sve dostupne kontrole bez obzira na izloženost terapiji.

(****) Kriterijum neinferiornosti nije ispunjen za primarno poređenje oba dozna režima tofacitiniba u odnosu na inhibitore TNF alfa, jer je gornja granica 95% CI prešla unapred definisani kriterijum neinferiornosti od 1,8, tj. 2,09>1,8.

Evropska agencije za lekove (EMA) trenutno sprovodi dalju procenu podataka dobijenih iz kliničkog ispitivanja A2921133 i njihov potencijalni uticaj na informacije o leku za tofacitinib. Finalni zaključci i preporuke će biti objavljeni nakon završetka procene podataka.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek Xeljanz ▼ prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a:

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina:

poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Xeljanz (tofacitinib) možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji, Pfizer SRB d.o.o. koristeći kontakt podatke u nastavku.

Kontakt podaci nosioca dozvole

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja u vezi sa ovim pismom ili primenom leka Xeljanz, te ukoliko želite da prijavite sumnju na neželjene reakcije, molimo Vas da nam se obratite:

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Beograd

Telefon: 011/363 00 28

Fax: 011/363 00 26

e-mail: SRB.AEReporting@pfizer.com

S poštovanjem,

Branka Stojanović

Branka Stojanović, mr sci ph
spec.farmakoterapije
Odgovorno lice za farmakovigilancu



Ljiljana Pitić

mr.sc. Ljiljana Pitić dr.med
spec. kliničke farmakologije
Rukovodilac medicinskog odeljenja