



27.07.2021.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti kod primjene lijeka ▼Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α)

Poštovani,

u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva BiH (ALMBIH) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nosilac dozvole Pfizer BH d.o.o. želi Vas informisati o sljedećem:

Sažetak

- U završenom kliničkom ispitivanju A3921133 kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, starosti 50 ili više godina, sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, zabilježena je povećana incidencija infarkta miokarda kod bolesnika liječenih tofacitinibom u poređenju sa bolesnicima liječenim inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).
- Ispitivanje je ujedno ukazalo na povećanu incidenciju malignih bolesti kod primjene tofacitiniba, posebno raka pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski rak kože, u poređenju sa inhibitorima TNF- α .
- Tofacitinib se smije primjenjivati kod bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši pušači, bolesnika sa drugim faktorima kardiovaskularnog rizika i bolesnika sa drugim faktorima rizika od malignih bolesti samo u slučajevima kada nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.
- Ljekari koji propisuju lijek trebaju upozoriti bolesnike na rizike povezane sa primjenom lijeka Xeljanz, koji uključuju infarkt miokarda, rak pluća i limfom.

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze i indikovano je za liječenje:

- odraslih bolesnika sa umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom ili aktivnim psorijatičnim artritismom koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje ili nisu podnosili jedan ili više lijekova koji modifikuju tok reumatske bolesti.

• odraslih bolesnika sa umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor na liječenje ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

Istovremeno, dostavljamo Vam i Pismo zdravstvenim radnicima koje je u martu, 2021. godine upućeno zdravstvenim radnicima u EU, a odnosi se na podatke dobijene iz kliničkog ispitivanja A3921133 koji ukazuju na povećani rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) kod primjene tofacitiniba kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, starosti 50 godina i više sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, u poređenju sa bolesnicima liječenima inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α). *Sadržaj pisma pogledati u cjelosti u nastavku (Anex 1).*

Nakon što je EMA završila postupak ocjene navedenih podataka, usvojene su preporuke koje su navedene u „Sažetku“u prethodnom tekstu. Shodno tome, ažurirat će se informacije o lijeku za lijek Xeljanz i edukacijski materijali za zdravstvene radnike i bolesnike.

Dugoročno ispitivanje sigurnosti primjene A3921133 kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Ispitivanje ORAL Surveillance (ispitivanje A3921133) bilo je veliko (4362 ispitanika), randomizirano, aktivno kontrolisano kliničko ispitivanje za procjenu sigurnosti tofacitiniba primijenjenog u dvije doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) u odnosu na inhibitore TNF- α kod ispitanika sa reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina i više koji su imali barem jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika (definisani u planu ispitivanja kao trenutno aktivni pušač, visoki krvni pritisak, lipoprotein velike gustine [HDL] < 40 mg/dl, šećerna bolest, bolest koronarnih arterija u anamnezi, preuranjena koronarna bolest srca u porodičnoj anamnezi ili ekstraartikularni reumatoidni artritis). Neki od predmetnih faktora rizika su također poznati faktori rizika i za maligne bolesti.

Mjere koprimarynog ishoda ovog ispitivanja bile su utvrđeni ozbiljni kardiovaskularni događaji i utvrđene maligne bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože). Ovo ispitivanje povezano je sa praćenjem događaja u najmanje 1500 ispitanika koje je trebalo pratiti tokom tri godine. Prethodno određeni kriteriji neinferiornosti nisu bili ispunjeni za ove mjere koprimarynih ishoda i kliničko ispitivanje nije moglo dokazati da tofacitinib nije inferioran („nije gori od“) u odnosu na inhibitore TNF- α . Rezultati ispitivanja ukazuju na to da su navedeni rizici povezani s obje odobrene doze odnosno oba režima doziranja (5 mg primijenjeno dva puta dnevno, dok je doza od 10 mg dva puta dnevno odobrena samo u liječenju ulceroznog kolitisa).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji (uključujući infarkt miokarda)

Kod bolesnika liječenih tofacitinibom opažena je povećana pojava infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, u poređenju sa inhibitorima TNF- α .

Stopa incidencije i omjer rizika za ozbiljne kardiovaskularne događaje i infarkt miokarda

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno ^a	Doze tofacitiniba zajedno ^b	Inhibitori TNF- α
Ozbiljni kardiovaskularni događaji^c				
Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s 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)
Omjer rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Infarkt miokarda sa smrtnim ishodom^c				
Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)

događajem/100 osoba-godina)				
Omjer rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF α	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda^c				
Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s događajem/100 osoba-godina)	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
Omjer rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Podaci iz grupe liječene tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno uključuju podatke dobivene od bolesnika koji su prešli sa tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno kao rezultat izmjene u ispitivanju.

^b Kombinovani tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno.

^c Na osnovu događaja koji su se pojavili tokom liječenja ili u roku od 60 dana od prekida liječenja.

Skraćenice: 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti, inf = beskonačnost.

Primjenom multivarijatnog Coxovog modela sa selekcijom unazad prepoznati su sljedeći faktori koji predviđaju razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega): dob \geq 65 godina, muški pol, trenutni ili bivši pušač, šećerna bolest u anamnezi i bolest koronarnih arterija u anamnezi (što uključuje infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pektorisa ili zahvate na koronarnim arterijama).

Maligne bolesti izuzimajući nemelanomski rak kože (uključujući rak pluća i limfom)

Kod bolesnika liječenih tofacitinibom opažena je povećana pojava malignih bolesti, izuzimajući nemelanomski rak kože, posebno raka pluća i limfoma, u poređenju sa inhibitorom TNF-a.

Stopa incidencije i omjer rizika za maligne bolesti izuzimajući nemelanomski rak kože^a

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno ^b	Doze tofacitiniba zajedno ^c	Inhibitor TNF-a
Maligne bolesti izuzimajući nemelanomski rak kože				
Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s 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)
Omjer rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF-a	1.47 (1.00; 2.18)	1.48 (1.00; 2.19)	1.48 (1.04; 2.09)	
Rak pluća				
Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s događajem/100 osoba-godina)	0.23 (0.12; 0.40)	0.32 (0.18; 0.51)	0.28 (0.19; 0.39)	0.13 (0.05; 0.26)

Omjer rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF-a	1.84 (0.74; 4.62)	2.50 (1.04; 6.02)	2.17 (0.95; 4.93)	
Limfom				
Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s događajem/100 osoba-godina)	0.07 (0.02; 0.18)	0.11 (0.04; 0.24)	0.09 (0.04; 0.17)	0.02 (0.00; 0.10)
Omjer rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF-a	3.99 (0.45; 35.70)	6.24 (0.75; 51.86)	5.09 (0.65; 39.78)	

^a Na temelju događaja koji su se pojavili tokom liječenja ili nakon prekida liječenja do kraja ispitivanja.

^b Podaci iz skupine liječene tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno uključuju podatke dobivene od bolesnika koji su prešli sa tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno kao rezultat izmjene u ispitivanju.

^c Kombinovani tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno.

Skraćenice: 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti.

Primjenom multivarijatnog Coxovog modela sa selekcijom unazad prepoznati su sljedeći faktori koji predviđaju razvoj malignih bolesti, izuzimajući nemelanomski rak kože: dob ≥ 65 godina i trenutni ili bivši pušač.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Kontakt podaci nosioca odobrenja

PFIZER BH d.o.o

Fra Andela Zvizdovića 1

Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Tel: +387 33 296 204

Fax: +387 33 296 200

ANNEX 1:



Pismo zdravstvenim radnicima o prvim rezultatima kliničkih ispitivanja o povećanju rizika od pojave ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) kod primjene tofacitiniba u odnosu na terapiju inhibitorima faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) za ▼ Xeljanz (tofacitinib)

Sažetak

- Preliminarni podaci iz završenog kliničkog ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritismom pod nazivom A3921133 upućuju na povećani rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) s tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima liječenim inhibitorima faktora nekroze tumora alfa (TNF- α).
- Potrebno je razmotriti koristi i rizike primjene tofacitiniba prilikom donošenja odluke o propisivanju ili nastavku terapije predmetnim lijekom, kao i slijediti preporuke navedene u informacijama o lijeku za tofacitinib.
- Preporuka bolesnicima je da ne prestaju uzimati tofacitinib bez prethodnog konsultovanja o tome sa svojim ljekarom, kojem se trebaju obratiti u slučaju bilo kakvih pitanja ili nedoumica.
- Daljnja procjena podataka iz kliničkog ispitivanja A3921133 i njihovog potencijalnog utjecaja na informacije o lijeku za tofacitinib od strane EMA-e trenutno je u toku, a konačni zaključci i preporuke bit će dostavljeni čim procjena bude završena.

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze i indiciran je za liječenje

- umjerenog do teškog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika ili aktivnog psorijatičnog artritisa u bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili jedan ili više lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti.
- umjerenog do teškog aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

Dugoročno ispitivanje sigurnosti primjene u bolesnika s reumatoidnim artritismom pod nazivom A3921133

Ispitivanje ORAL Surveillance (ispitivanje A3921133) je veliko (uključuje 4362 ispitanika) randomizirano aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje za procjenu sigurnosti tofacitiniba primijenjenog u dvije doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) u odnosu na inhibitore faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) u ispitanika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih koji su imali barem jedan dodatan kardiovaskularni čimbenik rizika (definiran u planu ispitivanja kao trenutno aktivni pušač, visoki krvni tlak, lipoprotein velike gustoće [HDL] < 40 mg/dl, šećerna bolest, bolest koronarnih arterija u anamnezi, prerana koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi, ekstraartikularni reumatoidni artritis), a neki od tih čimbenika rizika su također poznati čimbenici rizika za maligne bolesti.

Mjere ko-primarnog ishoda ovog ispitivanja bile su utvrđeni veliki nepovoljni kardiovaskularni događaji i utvrđene maligne bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože). Ovo ispitivanje je povezano s praćenjem događaja u najmanje 1500 ispitanika koje je trebalo pratiti tokom 3 godine. Prethodno određeni kriteriji neinferiornosti nisu bili ispunjeni za ove mjere ko-primarnih ishoda i kliničko ispitivanje nije moglo dokazati da tofacitinib nije inferioran („nije gori od“) u odnosu na inhibitore faktora nekroze tumora alfa (TNF- α). Rezultati ispitivanja ukazuju da su navedeni rizici povezani s obje odobrene doze odnosno oba režima doziranja (5 mg dva puta dnevno, dok je 10 mg dva puta dnevno odobreno samo u slučaju ulceroznog kolitisa).

Primarne analize su obuhvatile 135 ispitanika s utvrđenim velikim nepovoljnim kardiovaskularnim događajima i 164 ispitanika s utvrđenim malignim bolestima (izuzimajući nemelanomski rak kože). Najčešće prijavljivani veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj bio je infarkt miokarda. Najčešće prijavljivana maligna bolest (izuzimajući nemelanomski rak kože) bio je rak pluća. U ispitanika u kojih je postojala veća pojavnost poznatih čimbenika rizika za velike nepovoljne kardiovaskularne događaje i malignu bolest (npr. starija dob, pušenje) zabilježena je veća pojava događaja u svim ispitivanim skupinama.

*Utvrđeni veliki nepovoljni kardiovaskularni događaji**

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**	Doze tofacitiniba zajedno	Inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF-α)
Ukupan broj ispitanika	1.455	1.456	2.911	1.451
Broj ispitanika s prvim događajem u razdoblju rizika*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Osoba-godina	5.166,32	4.871,96	10.038,28	5.045,27
Stopa incidencije (95% IP) (broj ispitanika s 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)
Omjer hazarda (95% IP) za tofacitinib u odnosu na inhibitore čimbenika nekroze	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

tumora alfa (TNF- α)				
------------------------------	--	--	--	--

(*) Na temelju Coxovog modela proporcionalnog hazarda

(**) Ispitivana skupina koja je primala 10 mg dva puta dnevno uključuje bolesnike koji su prešli s 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno kao rezultat promjene u ispitivanju u veljači 2019.

(***) Razdoblje rizika trajalo je od početka terapije do 60 dana nakon zadnje doze.

(****) Kriterij neinferiornosti nije ispunjen za primarnu usporedbu kombinacije doza tofacitiniba i inhibitora čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α) jer je gornja granica 95% IP-a premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8, tj. $1,94 > 1,8$.

*Utvrđene maligne bolesti izuzimajući nemelanomski rak kože**

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**	Doze tofacitiniba zajedno	Inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF-α)
Ukupan broj ispitanika	1.455	1.456	2.911	1.451
Broj ispitanika s prvim događajem u razdoblju rizika*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Osoba-godina	5.491,48	5.311,71	10.803,19	5.482,30
Stopa incidencije (95% IP) (broj ispitanika s 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)
Omjer hazarda (95% IP) za tofacitinib u odnosu na inhibitore čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α)	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Na temelju Coxovog modela proporcionalnog hazarda

(**) Ispitivana skupina koja je primala 10 mg dva puta dnevno uključuje bolesnike koji su prešli s 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno kao rezultat promjene u ispitivanju u februaru 2019.

(***) Razdoblje rizika obuhvatilo je sva dostupna praćenja bez obzira na izloženost liječenju.

(****) Kriterij neinferiornosti nije ispunjen za primarnu usporedbu kombinacije doza tofacitiniba i inhibitora čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α) jer je gornja granica 95% IP-a premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8, tj. $2,09 > 1,8$.

Daljnja procjena podataka iz kliničkog ispitivanja A3921133 i njihovog potencijalnog utjecaja na informacije o lijeku za tofacitinib od strane EMA-e trenutno je u tijeku, a konačni zaključci i preporuke bit će dostavljeni čim procjena bude završena.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

PFIZER BH d.o.o

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Tel: +387 33 296 204

Fax: +387 33 296 200

S poštovanjem,


Mr. Ph. Marsela Korkman
Odgovorna osoba za farmakovigilancu nosioca odobrenja

