

## Писмо до здравствените работници

- ▼ **Xeljanz (тофацитиниб): Зголемен ризик од поголеми несакани кардиоваскуларни настани и малигни заболувања со употреба на тофацитиниб во однос на инхибитори на TNF-алфа**

Почитувани здравствени работници,

Компанијата Царсо Интернационал ДООЕЛ во соработка со Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.С.Македонија (МАЛМЕД), со ова писмо сака да Ве информира дека:

### Резиме

- Во завршеното клиничко испитување (A3921133) кај пациенти со ревматоиден артритис (РА) кои биле на возраст од 50 години или повеќе со најмалку еден дополнителен кардиоваскуларен фактор на ризик, забележана е зголемена инциденца на миокарден инфаркт со тофацитиниб во споредба со инхибитори на TNF-алфа.
- Студијата исто така покажа зголемена инциденца на малигни заболувања со исклучок на NMSC, особено рак на белите дробови и лимфом, со тофацитиниб во споредба со инхибитори на TNF-алфа.
- Тофацитиниб треба да се користи само кај пациенти постари од 65 години, кај пациенти кои се во моментот или биле во минатото пушачи, пациенти со други кардиоваскуларни ризични фактори и пациенти со други фактори на ризик од малигност, доколку не се достапни соодветни алтернативи за третман.
- Препишувачите треба да разговараат со пациентите за ризиците поврзани со употребата на XELJANZ, вклучувајќи миокарден инфаркт, рак на белите дробови и лимфом.

### Основа за загриженост околу безбедноста

Тофацитиниб е инхибитор на JAK и е индициран како третман за:

- возрасни пациенти со умерен до тежок ревматоиден артритис (РА) или активен псоријатичен артритис (ПСА) кај пациенти кои реагирале несоодветно или кои се нетolerантни на еден или повеќе антиревматски лекови кои ја модифицираат болеста.
- возрасни пациенти со умерен до сериозно активен улцерозен колитис (УК) кои имале несоодветен одговор, изгубен одговор или биле нетolerантни кон конвенционалната терапија или биолошки агенс.

Во април 2021 година, беше испратена комуникација до здравствените работници во писмена форма, известувајќи ги дека податоците од завршеното клиничко испитување (A3921133) кај пациенти со РА кои биле на возраст од 50 години или со повеќе од најмалку еден дополнителен кардиоваскуларен фактор на ризик, укажуваат на повисок ризик од поголеми несакани кардиоваскуларни настани (МАСЕ) и малигни заболувања (со исклучок на немеланомски карцином на кожа (NMSC)) со тофацитиниб во споредба со пациентите третирани со TNF-алфа инхибитор.

По финализирањето на постапката за преглед на овие податоци од страна на МАЛМЕД, донесени се препораки како што е наведено во „резимето“ погоре. Информациите за лекот



Xeljanz и едукативните материјали за здравствените работници и пациентите ќе бидат соодветно ажурирани.

### Долгорочна студија за безбедност A3921133 кај пациенти со РА

Студија ORAL Surveillance (A3921133) беше големо ( $N = 4,362$ ) рандомизирано активно контролирано клиничко испитување за да се оцени безбедноста на тофаситиниб во две дози (5 mg два пати на ден и 10 mg два пати на ден) наспроти алфа инхибитор на тумор некроза фактор (TNF- алфа инхибитори) кај субјекти со РА кои биле на возраст од 50 години и имале барем еден дополнителен кардиоваскуларен фактор на ризик (дефиниран во протоколот како тековен пушач на цигари, висок крвен притисок, липопротеин со висока густина [HDL] <40 mg / dl , дијабетес мелитус, историја на коронарна артериска болест, семејна историја на предвремена коронарна срцева болест, екстраартикуларна РА болест), од кои некои се исто така познати фактори на ризик за малигнитет.

За ко-примарни крајни точки на оваа студија беа МАСЕ и пресудени малигни заболувања (со исклучок на NMSC). Студијата беше спроведена од настани, во која исто така се бараше да се следат најмалку 1500 пациенти за 3 години. Претходно одредените критериуми за инфиериорност не беа исполнети за овие примарни крајни точки и клиничкото испитување не можеше да покаже дека тофаситиниб не е инфиериорен во однос на („не полош од“) инхибитори на TNF-алфа. Резултатите сугерираат дека овие ризици се поврзани и со одобрен режим на дозирање / дозирање (5 mg два пати на ден и 10 mg двапати на ден, што е одобрено само во УК).

### МАСЕ (вклучително и миокарден инфаркт)

Зголемување на нефаталниот миокарден инфаркт е забележано кај пациенти третирани со тофаситиниб во споредба со ТНФ-алфа инхибитор.

### Стапка на инциденца и сооднос на опасност за МАСЕ и миокарден инфаркт

	Tofacitinib 5 mg двапати	Tofacitinib 10 mg двапати <sup>a</sup>	Комбиниран Tofacitinib <sup>b</sup>	TNF инхибитор
<b>МАСЕ<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) per 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>Фатален Ми<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) per 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>Не фатален Ми<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) per 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> Група на третман со тофацитиниб 10 mg двапати дневно вклучува податоци од пациенти кои биле префрлени од тофацитиниб 10 mg двапати дневно на тофацитиниб 5 mg двапати дневно како резултат на модификација на студијата.

<sup>b</sup> Комбиниран тофацитиниб 5 mg два пати на ден и тофацитиниб 10 mg два пати на ден.

<sup>c</sup> Врз основа на настани што се случиле при третман или во рок од 60 дена по прекинувањето на третманот.

Кратенки: MACE = големи несакани кардиоваскуларни настани, MI = миокарден инфаркт, TNF = фактор на некроза на тумор, IR = стапка на инциденца, HR = сооднос на опасност, CI = интервал на доверба, PY = години на пациентот, Inf = бесконечност

Следните предвидувачки фактори за развој на MI (фатални и нефатални) беа идентификувани со употреба на мултиваријантен модел на Кокс со избор наназад: возраст од 65 години, машко, сегашно или минато пушење, историја на дијабетес и историја на коронарна артериска болест миокарден инфаркт, коронарна срцева болест, стабилна ангина пекторис или процедури на коронарна артерија).

#### **Малигни заболувања со исклучок на NMSC (вклучувајќи рак на белите дробови и лимфом)**

Зголемување на малигни заболувања со исклучок на NMSC, особено рак на белите дробови и лимфом, беше забележано кај пациенти третирани со тофацитиниб во споредба со TNF инхибитор.

#### **Стапка на инциденца и сооднос на опасност за малигни заболувања со исклучок на NMSC<sup>a</sup>**

	Tofacitinib 5 mg двати дневно	Tofacitinib 10 mg двати дневно <sup>b</sup>	Комбиниран Tofacitinib <sup>c</sup>	TNF инхибитор
<b>Малигнитети со исклучок на</b>				
IR (95% CI) per 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>Рак на бели дробови</b>				
IR (95% CI) per 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>Лимфома</b>				
IR (95% CI) per 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> Врз основа на настани што се случуваат при лекување или по прекин на третманот до крајот на студијата. <sup>b</sup> Тофацитиниб 10 mg двапати на ден во групата на третман вклучува податоци од пациенти кои биле префрлени од тофацитиниб 10 mg двапати на ден во тофацитиниб 5 mg



двати на ден како резултат на модификација на студијата. Комбиниран тофацитиниб 5 mg двати дневно и тофацитиниб 10 mg двати дневно.

Кратенки: NMSC = немеланомен карцином на кожа, TNF = фактор на некроза на тумор, IR = стапка на инциденца, HR = сооднос на опасност, CI = интервал на доверба, PY = години на пациентот

Следните предвидувачки фактори за развој на малигни заболувања без NMSC беа идентификувани со употреба на Мултиваријантен Кокс модел со селекција напазад: возраст од 65 години и тековно или минато пушење.

### **Повик за пријавување на несакани реакции**

Ве молиме секое сомневање за несакана реакција на лекот Xeljanz да ја пријавите во Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД), со пополнување на образецот за пријавување на несаканит реакции на лекови и истиот да го пратите на еден од следните начини:

- Електронска пошта: [info@malmed.gov.mk](mailto:info@malmed.gov.mk)
- Пошта: Агенција за лекови и медицински средства, ул.”Св.Кирил и Методиј” бр.54 кат 1

Образецот за пријавување на несакани реакции на лек може да се преземе од сајтот на Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.С.Македонија (<https://malmed.gov.mk/>)

Кога пријавувате несакана реакција, Ве молиме да наведете што е можно повеќе податоци, вклучително податоци за историјата на болеста, истовремена примена на лекови и датумот на појавување на несаканите реакции и примена на суспектен лек.

Дополнително, сомневањето за несакана реакција на лекот Xeljanz, можете да ја пријавите и на носителот на одобрението за промет со лекот во Р.С. Македонија (компанијата Царсо Интернационал ДООЕЛ) на одговорната особа за фармаковигеланца Јулијана Сековска, дипл.фарм.спец. на email: pharmacovigilance@carso.mk или телефон: 078 234 527 или телефон/факс: 3 222 446.

Ве молиме оваа информација да ја проследите на сите здравствени работници во Вашата институција.

▼ Xeljanz е лек предмет на дополнително следење. Ова ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Поради тоа, здравствените работници треба да ја пријават секоја несакана реакција за која има сомнение дека е поврзана со примената на овој лек.

Со почит,

Јулијана Сековска, дипл.фарм.спец.  
Одговорна особа за фармаковигеланца

