

Писмо до здравствените работници

▼ **Xeljanz (тофацитиниб): Првични резултати од клинички испитувања за зголемен ризик од големи несакани кардиоваскуларни настани и малигни заболувања (со исклучок на немеланомен карцином на кожата (NMSC) со употреба на тофацитиниб во однос на инхибитори TNF-алфа**

Почитувани здравствени работници,

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

Резиме

- Прелиминарните податоци од завршеното клиничко испитување спроведено кај пациенти со ревматоиден артритис (A3921133) укажуваат на поголем ризик од големи несакани кардиоваскуларни настани (MACE) и малигни заболувања (со исклучок на немеланомен карцином на кожата (NMSC) со тофацитиниб во споредба со пациентите третирани со инхибитори TNF-алфа.
- Продолжете да ги земете во предвид придобивките и ризиците од тофацитиниб кога одлучувате дали да го препишете или продолжите лекот на пациентите. Продолжете да ги следите препораките содржани во информациите за лекот тофацитиниб.
- Советувајте ги пациентите дека не треба да престанат да земаат тофацитиниб без претходно да се консултираат со нивниот здравствен работник и да разговараат со нивниот здравствен работник доколку имаат прашања или проблеми.
- Во тек е понатамошна проценка на податоците од студијата A3921133 и нивното потенцијално влијание врз информациите за лекот тофацитиниб од страна на ЕМА, а конечните заклучоци и препораки ќе бидат соопштени веднаш штом ќе заврши евалуацијата.

Основа за загриженоста околу безбедноста

Тофацитиниб е инхибитор на Јанус киназата (JAK) и е индициран како третман за

- возрасни пациенти со умерен до тежок ревматоиден артритис (RA) или активен псоријатичен артритис (PsA), кај пациенти кои реагирале несоодветно на или кои се нетолерантни на еден или повеќе антиревматски лекови кои ја модифицираат болеста.
- возрасни пациенти со умерено до сериозно активен улцеративен колитис (UC) кои имале несоодветен одговор, изгубен одговор или кои биле нетолерантни кон конвенционалната терапија или биолошки агенс.

Долгорочна студија за безбедност A3921133 кај пациенти со RA

Студијата ORAL surveillance (A3921133) е големо (N = 4,362), рандомизирано, активно контролирано клиничко испитување кое има за цел да ја оцени безбедноста на тофацитиниб во две дози (5 mg двапати на ден и 10 mg двапати на ден) наспроти инхибитор на фактор на

некроза на тумор-алфа (инхибитори на TNF-алфа) кај испитаници со RA 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, вонартикуларна болест на RA), а некои од нив, исто така, се познати фактори на ризик за малигнитет.

За копримарни крајни точки на оваа студија беа потврдени MACE и потврдени малигни заболувања (со исклучок на NMSC). Студијата е студија заснована на настани, за која, исто така, треба да се следат најмалку 1500 пациенти во текот на 3 години. Однапред утврдени критериуми за неинфериорност не беа исполнети за овие примарни крајни точки и клиничкото испитување не можеше да докаже дека тофацитиниб не е инфериорен во однос на („не полош од“) инхибитори на TNF-алфа. Резултатите укажуваат на тоа дека овие ризици се поврзани со одобрено дозирање/режими на дозирање (5 mg два пати на ден и 10 mg двапати на ден, што е одобрено само кај UC).

Примарните анализи вклучија 135 субјекти со потврдени MACE и 164 субјекти со потврдени малигни заболувања (со исклучок на NMSC). Најчесто пријавуван MACE е миокарден инфаркт. Најчесто пријавувана малигност (со исклучок на NMSC) е канцер на белите дробови. Кај субјектите со поголема преваленца на познати фактори на ризик за MACE и малигни заболувања (на пример, постара возраст, пушење), поголема е појавата на настани во сите групи на третман.

Потврдени MACE*

	Тофацитиниб 5 mg BID	Тофацитиниб 10 mg BID**	Комбинирани дозы од тофацитиниб	Инхибитори на TNF-алфа
Вкупен број на субјекти	1455	1456	2911	1451
Број на субјекти со прв настан во периодот на ризик *** (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
Лице - години	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27
IR (95% CI) (број на субјекти со настан/100 лице - години)	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) за тофацитиниб наспроти инхибитори на TNF-алфа	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)****	

(*) Врз основа на моделот на пропорционална опасност на Кокс

(**) Групата за третман 10 mg BID вклучува пациенти кои од 10 mg BID биле префрлени на 5 mg BID како резултат на модификација на студијата во февруари 2019 година.

(***) Периодот на ризик беше од почетокот на терапијата до 60 дена од последната доза.

(****) Критериумот за неинфериорност не беше исполнет за примарната споредба на комбинираниите дози на тофацитиниб со инхибитори на TNF-алфа бидејќи горната граница од 95% CI го надмина претходно наведениот критериум за неинфериорност од 1,8, т.е. $1,94 > 1,8$.

*Потврдени малигни заболувања со исклучок на NMSC**

	Тофацитиниб 5 mg BID	Тофацитиниб 5 mg BID**	Комбинирани дозы од тофацитиниб	Инхибитори на TNF-алфа
Вкупен број на субјекти	1455	1456	2911	1451
Број на субјекти со прв настан во периодот на ризик *** (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
Лице - години	5491.48	5311.71	10803.19	5482.30
IR (95% CI) (број на субјекти со настан/100 лице - години)	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) за тофацитиниб наспроти инхибитори на TNF-алфа	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)****	

(*) Врз основа на моделот на пропорционална опасност на Кокс

(**) Групата за третман 10 mg BID вклучува пациенти кои од 10 mg BID биле префрлени на 5 mg BID како резултат на модификација на студијата во февруари 2019 година.

(***) Периодот на ризик ги вклучи сите достапни контроли, без оглед на изложеноста на третманот.

(****) Критериумот за неинфериорност не беше исполнет за примарната споредба на комбинираниите дози на тофацитиниб со инхибитори на TNF-алфа бидејќи горната граница од 95% CI го надмина претходно наведениот критериум за неинфериорност од 1,8, т.е. $2,09 > 1,8$.

Во тек е понатамошна проценка на податоците од студијата A3921133 и нивното потенцијално влијание врз информациите за лекот тофацитиниб од страна на ЕМА. Конечните заклучоци и препораки ќе бидат соопштени веднаш штом ќе заврши евалуацијата.

Повик за пријавување

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 несаканите реакции на лекови и истиот да го пратите на еден од следните начини:

- Електронска пошта: 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 Македонија

(<http://malmed.gov.mk/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D1%98%D0%B0%D0%B2%D0%B0-%D0%B7%D0%B0-%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B2%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B8-%D0%BB%D0%B8%D1%86%D0%B0/>).

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.Македонија (компанијата Царсо Интернационал ДООЕЛ) на емаил: 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.

