



Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel +385 1 390 87 77
Fax +385 1 390 87 70

24.3.2021.

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

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja Pfizer Europe MA EEIG želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- Preliminarni podaci iz završenog kliničkog ispitivanja A3921133 u bolesnika s reumatoidnim artritismom upućuju na povećani rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).
- Potrebno je razmotriti koristi i rizike primjene tofacitiniba prilikom 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 konzultiranja sa svojim liječnikom, kojem se trebaju obratiti u slučaju bilo kakvih pitanja ili nedoumica.
- EMA trenutačno provodi daljnju ocjenu podataka iz kliničkog ispitivanja A3921133 i njihovog potencijalnog utjecaja na informacije o lijeku za tofacitinib, a konačni zaključci i preporuke bit će objavljeni po završetku ocjene.

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze i indiciran je za liječenje

- odraslih bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom ili aktivnim psorijatičnim artritismom koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili jedan ili više lijekova koji mijenjaju modificiraju tijekom reumatske bolesti.
- odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

Dugoročno ispitivanje sigurnosti primjene A3921133 u bolesnika s reumatoidnim artritisom

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 TNF- α u ispitanika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih koji su imali barem jedan dodatni kardiovaskularni čimbenik rizika (definiran u planu ispitivanja kao trenutačno aktivni pušač, visoki krvni tlak, lipoprotein velike gustoće [HDL] < 40 mg/dl, šećerna bolest, bolest koronarnih arterija u anamnezi, preuranjena koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi ili ekstraartikularni reumatoidni artritis). Neki od predmetnih čimbenika rizika su također poznati čimbenici 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 s praćenjem događaja u najmanje 1500 ispitanika koje je trebalo pratiti tijekom 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).

Primarne analize su obuhvatile 135 ispitanika s utvrđenim ozbiljnim kardiovaskularnim događajima i 164 ispitanika s utvrđenim malignim bolestima (izuzimajući nemelanomski rak kože). Najčešće prijavljivani ozbiljni 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 ozbiljne kardiovaskularne događaje i malignu bolest (npr. starija dob, pušenje) zabilježena je veća pojava događaja u svim ispitivanim skupinama.

Utvrđeni ozbiljni kardiovaskularni događaji*

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**	Doze tofacitiniba zajedno	Inhibitori TNF-α
Ukupan broj ispitanika	1455	1456	2911	1451
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% 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 hazarda (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)****	

(*) 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 TNF- α jer je gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (95% CI) 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 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 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 veljači 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 TNF- α jer je gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (95% CI) premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8, tj. 2,09 > 1,8.

EMA trenutačno provodi daljnju ocjenu podataka iz kliničkog ispitivanja A3921133 i njihovog potencijalnog utjecaja na informacije o lijeku za tofacitinib, a konačni zaključci i preporuke bit će objavljeni po završetku ocjene.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ 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 Croatia d.o.o., Slavonska avenija 6, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel +385 1 390 87 77; Fax +385 1 390 87 70

S poštovanjem,

Mirna Pogačić

Mirna Pogačić, mag. pharm.

Zamjenica lokalno odgovorne osobe za farmakovigilanciju nositelja odobrenja