

LETËR DREJTUAR PROFESIONISTËVE SHËNDETËSOR

▼ Xeljanz (tofacitinib): rritja e rrezikut për efektet e padëshiruara kryesore kardiovaskulare dhe malinjiteteve me përdorimin e tofacitinibit në raport me TNF-alfa inhibitorë

Të nderuar/a profesionist shëndetësorë,
Pfizer Europe MA EEIG në marrëveshje me Agjencinë Europiane të Barnave (EMA) dhe me Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Paisje Medicinale, dëshiron të ju informojë si në vijim:

Përmbledhje

- Në hulumtimin klinik të kompletuar (A3921133) me pacientë me reumatoid artrit (RA) të cilët kanë qenë të moshës 50 vjeç e më tepër me më së paku një faktor shtesë të rrezikut kardiovaskular, është vërejtur një rritje e incidencës së infarktit të miokardit me tofacitinib krahasuar me TNF-alfa inhibitorë.
- Studimi gjithashtu ka treguar për një rritje të incidencës të malinjiteteve duke përjashtuar NMSC, në veçanti kancerin e mushkërive dhe limfomën, me tofacitinib krahasuar me TNF-alfa inhibitorë.
 - Tofacitinibi duhet të përdoret te pacientët e moshës mbi 65 vjeç, te pacientët të cilët janë ose kanë qenë duhanxhinj, te pacientët me faktorë tjerë të rrezikut kardiovaskular, dhe te pacientët me faktorë tjerë të rrezikut për malinjitete, vetëm nëse nuk ka trajtim tjetër alternativ të përshtatshëm.
- Pësrhkruesit duhet ti diskutojnë me pacientët rreziqet lidhur me përdorimin e barit XELJANZ, duke e përfshi infarktin e miokardit, kancerin e mushkërive dhe limfomën.

Historiku për shqetësimet lidhur me sigurinë

Tofacitinibi është një JAK-inhibitor që është i indikuar për trajtimin e:

- Pacientëve të rritur me reumatoid artrit të rëndë (RA) ose me artrit psoriatik aktiv (PsA) te pacientët të cilët nuk kanë reaguar në mënyrë adekuate, ose kanë qenë intolerant në një ose më tepër barna antireumatike që modifikojnë sëmundjen.
- Pacientëve të rritur me kolit ulçerativ aktiv me intensitet mesatar deri te ai i rëndë (UC) të cilët kanë dhënë një përgjigje joadekuate, e kanë humbur reagimin, ose kanë qenë intolerant në terapinë tjetër konvencionale ose në agjentët biologjik.

Në Mars të vitit 2021, është dërguar komunikimi për profesionistët mjekësor në formën e shkruar, duke i informuar për të dhënat nga hulumtimi klinik i kompletuar (A3921133) me pacientë me RA të cilët kanë qenë të moshës 50 vjeç e më tepër me më së paku një faktor shtesë të rrezikut kardiovaskular, që sugjerojnë një rrezik më të lartë për efekte serioze të padëshiruara kardiovaskulare (ang. major cardiovascular events-MACE) dhe për malinjitete (duke e përjashtuar kancerin e lëkurës jo-melanomë (NMSC)) me tofacitinib krahasuar me pacientët e trajtuar me TNF-alfa inhibitor.

Pas përfundimit të procedurës së rishikimit të këtyre të dhënave nga EMA, janë dhënë rekomandimet e adoptuara dhe të specifikuara në "përmbledhjen" më lart. Informatat për produktin Xeljanz dhe materialet edukuese për profesionistët mjekësor dhe pacientët gjithashtu do të përditësohen.

Studimi afatgjatë i sigurisë A3921133 me pacientët me RA

Studimi ORAL Surveillance (A3921133) ka qenë hulumtim klinik i madh (N=4,362) i randomizuar me kontroll aktive për vlerësimin e sigurisë së tofacitinibit me dy doza (5 mg dy herë në ditë dhe 10 mg dy herë në ditë) versus alfa inhibitorit të faktorit të nekrozës së tumorit (TNF-alfa inhibitorë) te subjektet me RA të cilët kanë qenë të moshës 50 vjeç e më tepër dhe të cilët kanë pasur të paktën një faktor shtesë të rrezikut kardiovaskular (i definuar në protokolin si duhanpirës aktual, tension i lartë i gjakut, me lipoproteina të densitetit të lartë (HDL) <40 mg/dl, diabetes mellitus, me histori për sëmundje të arterieve koronare, me histori familjare të sëmundjeve premature koronare të zemrës, me sëmundje të RA ekstraartikular), disa nga të cilët gjithashtu kanë pasur faktorë të rrezikut për malinjitete.

Përfundimet ko-primare të përcjelljes së rezultateve ishin konfirmimi i efekteve serioze të padëshiruara kardiovaskulare (MACE) dhe malinjiteteve (duke e përjashtuar NMSC). Studimi ka qenë një studim i mbështetur në ngjarje e cila gjithashtu ka kërkuar më së paku 1500 pacientë që të përcillen për 3 vjet. Kriteret e paraspecifikuara të joinferioritetit nuk u plotësuan për këto përfundime ko-primare dhe hulumtimi klinik nuk mund të demonstrojë se tofacitinibi është joinferior ("jo më i keq") në raport me TNF-alfa inhibitorët. Rezultatet sugjerojnë se këto rreziqe janë në relacion me të dy regjimet e aprovuara të dozimit (5 mg dy herë në ditë dhe 10 mg dy herë në ditë të cilat janë aprovuar vetëm në UC).

MACE (duke përfshirë edhe infarktin e miokardit)

Një rritje e infarktit jofatal të miokardit është vërejtur te pacientët e trajtuar me tofacitinib krahasuar me TNF-alfa inhibitor.

Shkalla e incidencës dhe shkalla e rrezikut për MACE dhe infarktin e miokardit

	Tofacitinib 5 mg dy herë në ditë	Tofacitinib 10 mg dy herë në ditë^a	Dozat e Tofacitinibit Total^b	TNF alfa inhibitorët
MACE^c				
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)	
FatalMic				
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)	
Non-fatalMic				
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)	

Raporti i vlerësimit të sinjalit për rritjen e shkallës së incidencës për efektet e padëshiruara kryesore kardiovaskulare (MACE) dhe malinjitetet duke përjashtuar kancerin jomelanomë të lëkurës (NMSC) te pacientët e trajtuar për RA me Xeljanz (tofacitinib) EMA/PRAC/333216/2021

^a Tofacitinibi 10 mg dy herë në ditë në grupin e trajtimit janë përfshi të dhënat nga pacientët që kanë kaluar nga tofacitinibi 10 mg dy herë në ditë në tofacitinib 5 mg dy herë në ditë si rezultat i modifikimit të studimit.

^b Kombinimi tofacitinib 5 mg dy herë në ditë dhe tofacitinib 10 mg dy herë në ditë.

^c I bazuar në gjendjet e shfaqura në trajtim ose brenda 60 ditëve të ndërprerjes së trajtimit.

Shkurtesat: MACE = ngjarje kryesore të padëshirueshme kardiovaskulare, MI = infarkti i miokardit, TNF = faktori i nekrozës së tumorit, IR = shkalla e incidencës, HR = shkalla e rrezikut, CI = konfidenc intervali, PY= vitet e pacientit, Inf= infinity

Faktorët parashikues në vijim për zhvillimin e MI (fatal dhe jo fatal) janë identifikuar me përdorimin e Cox modelit multivariant me selektim *backward*: mosha ~ 65 vjeç, meshkuj, duhanpirës aktual ose në të kaluarën, me histori të diabetit, me histori për sëmundje të arterieve koronare (ku përfshihet infarkti i miokardit, sëmundja koronare në zemrës, angina pectoris stabile, ose procedura të arterieve koronare).

Malinjitetet duke e përjashtuar NMSC (duke i përfshi kancerin e mushkërive dhe limfomën)

Një rritje e malinjiteteve duke e përjashtuar NMSC, e në' veçanti kanceri i mushkërive dhe limfoma, janë vërejtur te pacientët e trajtuar me tofacitinib krahasuar me TNF inhibitor.

Shkalla e incidencës dhe shkalla e rrezikut për malinjitete duke e përjashtuar NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg dy herë në ditë	Tofacitinib 10 mg dy herë në ditë ^b	I gjithë Tofacitinibi ^c	TNF inhibitori
Malinjitetet duke e përjashtuar NMSC				
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)	
Kanceri i mushkërive				
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)	
Limfoma				
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)	



^a Bazuar në gjendjet e shfaqura gjatë trajtimit ose pas ndërprerjes së trajtimit deri në fund të studimit.

^b Te trajtimi i grupit me tofacitinibi 10 mg dy herë në ditë janë përfshi të dhënat e pacientëve të cilët kanë kaluar nga tofacitinib 10 mg dy herë në ditë në tofacitinib 5 mg dy herë në ditë si rezultat i modifikimit të studimit.

c Kombinimi tofacitinib 5 mg dy herë në ditë dhe tofacitinib 10 mg dy herë në ditë.

Shkurtesat: NMSC = kanceri i lëkurës jomelanomë, TNF = faktori i nekrozës së tumorit, IR = shkalla e incidencës, HR = shkalla e rrezikut, CI = konfidenc intervali, PY= vitet e pacientit,

Faktorët parashikues në vijim për zhvillimin e malijiteteve duke e përjashtuar NMSC janë identifikuar me përdorimin e Cox modelit multivariant me selektim *backward*: mosha ~ 65 vjeç dhe duhapirja aktuale ose në të kaluarën.

Raportimi i efekteve anësore

Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja lidhur me sigurinë. Profesionistët shëndetësor luten që të raportojnë çfarëdo efekti të padëshiruar të dyshimtë.

Efektet e padëshiruara të dyshimta duhet të raportohen në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale përmes formularit CIOMS e cila mund të shkarkohet në webfaqen <https://akppm.rks-gov.net/> dhe të dorëzohet përmes:

Email: info@akppm-rks.gov

Postë: AKPPM

Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)

10000 Prishtinë, Kosovë

Fax: +383 38 512 243

Të dhënat kontaktuese të Bartësit për Autorizim të Marketingut

Nëse keni ndonjë pyetje lidhur me këtë letër ose përdorimin e e barit Xeljanz (tofacitinib), ose nëse dëshironi të raportoni dyshimin për reaksion të padëshiruar, Ju gjithashtu mund ti raportoni edhe te personi përgjegjës lokal për farmakovigilencë të produkteve për Pfizer në Kosovë:

Mr.Ph.Drin Vula

Email: drin.vula@santefarm.com

Tel: +383 (0)49 931 006

Me respekt,





PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Xeljanz (tofacitinib): Povećani rizik od većih neželjenih kardiovaskularnih događaja i maligniteta uz upotrebu tofacitiniba u odnosu na TNF-alfa inhibitore

Poštovani/e,

Pfizer Europe MA EEIG u dogovoru sa Evropskom Agencijom za Lekove (EMA) i Kosovskom Agencijom za Lekove i Medicinska Sredstva, želi da vas obavesti o sledećem:

Rezime

- U završenom kliničkom ispitivanju (A3921133) kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA) koji su imali 50 godina ili više i najmanje jedan dodatni faktor kardiovaskularnog rizika, primećena je povećana učestalost infarkta miokarda kod upoređivanja sa tofacitinibom na TNF-alfa inhibitore.
- Studija je takođe pokazala povećanu učestalost malignih oboljenja isključujući NMSC, posebno karcinom pluća i limfom, sa tofacitinibom u poređenju sa TNF-alfa inhibitorima.
- Tofacitinib se sme primenjivati samo kod pacijenata starijih od 65 godina, kod pacijenata koji su sadašnji ili prošli pušači, pacijenti sa drugim faktorima kardiovaskularnog rizika, i pacijenti sa drugim faktorima rizika od maligniteta ako ne postoje odgovarajuće alternativno lečenje.
- Propisivači treba da razgovaraju sa pacijentima o rizicima povezanim sa upotrebom XELJANZ-a, uključujući infarkt miokarda, kancer pluća i limfom.

Pozadina brige o bezbednosti

Tofacitinib je JAK-inhibitor i indikovano je za lečenje:

- Odrasli pacijenti sa umerenim do teškim reumatoidnim artritismom (RA) ili aktivnim psorijatičnim artritismom (PsA) kod pacijenata koji su neadekvatno reagovali ili su netolerantni na jedan ili više antireumatskih lekova koji modifikuju bolest.
- Odrasli pacijenti sa umereno do ozbiljno aktivnim ulceroznim kolitisom (UC) koji su imali neadekvatan odgovor, izgubljeni odgovor ili intolerancija na konvencionalnu terapiju ili biološki lek

U martu 2021. godine zdravstvenim radnicima je u pisanom obliku poslata komunikacija u kojoj se obaveštavaju da podaci o završenom kliničkom ispitivanju (A3921133) kod pacijenata sa RA koji su imali 50 godina ili više i imaju najmanje jedan dodatni faktor kardiovaskularnog rizika, ukazuju na veći rizik od glavnih kardiovaskularnih neželjenih dejstava i (MACE) i maligni tumori (isključujući nemelanomski kancer kože (NMSC)) sa tofacitinibom u poređenju sa pacijentima lečenim TNF-alfa inhibitorom.

Izveštaj o proceni signala o povećanoj stopi incidenta glavnih neželjenih kardiovaskularnih dejstava (MACE) i maligniteta isključujući nemelanomski kancer kože (NMSC) u pacijente lečenim od RA sa lekom Xeljanz (tofacitinib) EMA/PRAC/333216/2021

Nakon finalizacije procedure pregleda ovih podataka od strane EMA, date su adaptirane preporuke kako je navedeno u gore navedenom „rezimeu“. Informacije o proizvodu Xeljanz i edukativni materijali za lekare i pacijente će biti ažuriran u skladu sa ovim.

Dugoročna studija bezbednosti A3921133 kod pacijenata sa RA

Studija ORAL Surveillance (A3921133) bilo je veliko (N = 4.362) randomizirano sa aktivnom kontrolom kliničko ispitivanje radi procene bezbednosti tofacitiniba u dve doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) versus na alfa inhibitor faktora nekroze tumora (TNF- alfa inhibitori) kod ispitanika sa RA koji su imali 50 godina ili više i koji su imali najmanje jedan dodatni faktor kardiovaskularnog rizika (definisan u protokolu kao trenutni pušač cigareta, visok krvni pritisak, lipoprotein velike gustine (HDL) <40 mg / dl, dijabetes melitus, istorija bolesti koronarnih arterija, porodična istorija prevmene koronarne bolesti srca, ekstraartikularna RA bolest), od kojih su neki takođe poznati faktori rizika za malignitet

Ko-primarne krajnje tačke ove studije bile su MACE i maligni tumori (isključujući N MSC). Studija je bila istraživanje zasnovana na događajima koja je takođe zahtevala praćenje najmanje 1500 pacijenata tokom 3 godine. Za ove primarne zaključke nisu zadovoljeni unapred određeni kriterijumi za ne-inferiornost i kliničko ispitivanje nije moglo da dokaže da tofacitinib nije inferiorniji od („ne gori od“)TNF-alfa inhibitora. Rezultati sugerišu da su ovi rizici povezani sa oba odobrene doze/režima doziranja (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno koji je odobren samo u UC).

MACE (uključujući infarkt miokarda)

Porast nefatalnog infarkta miokarda primećen je kod pacijenata lečenih tofacitinibom u poređenju sa TNF-alfa inhibitorom.

Stopa incidencije i odnos rizika za MACE i infarkt miokarda

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno ^a	Doze Tofacitiniba ukupno ^b	Inhibitori TNF alfa
MACE^c				
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)	
Fatal Mic				
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)	
Non-fatal Mic				
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)	

^a Grupa za lečenje tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno uključuje podatke pacijenata koji su prešli sa tofacitiniba 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno kao rezultat modifikacije studije.

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

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

Skraćenice: MACE = glavni neželjeni kardiovaskularni događaji, MI = infarkt miokarda, TNF = faktor nekroze tumora, IR = stopa incidence, HR = odnos rizika, CI = interval poverenja, PY = pacijentove godine, Inf = infinit,

Sledeći prediktivni faktori za razvoj MI (fatalni i nefatalni) identifikovani su pomoću multivarijantni model Cox sa unazad (*backward*) odabranim modelom: uzrastom ~ 65 godina, muškarci, trenutni ili prošli pušači, istorija dijabetesa i istorija bolesti koronarnih arterija (koja uključuje infarkt miokarda, koronarna bolest srca, stabilna angina pectoris ili postupci koronarnih arterija).

Maligne bolesti bez NMSC (uključujući kancer pluća i limfom)

Jedno povećanje broja maligniteta isključujući NMSC, posebno karcinom pluća i limfom, primećen je kod pacijenata lečenih tofacitinibom u poređenju sa TNF- inhibitorom.

Stopa incidencije i odnos opasnosti od malignih oboljenja bez NMSc^a

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno ^b	Svi Tofacitinib ^c	TNF inhibitor
Malignosti isključujući NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	1.13(0.87,1.45)	1.13(0.86,1.45)	1.13(0.94,1.3 5)	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(1.04,2.0 9)	
Kancer pluća				
IR (95% CI) per 100 PY	0.23(0.12,0.40)	0.32(0.18,0.51)	0.28(0.19,0.3 9)	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(0.95,4.9 3)	
Limfoma				
IR (95% CI) per 100 PY	0.07(0.02,0.18)	0.11 (0.04,0.24)	0.09(0.04,0.1 7)	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)	

^a Na osnovu događaja koji su se desili na lečenju ili nakon prekida lečenja do kraja studije.



^b Grupa za lečenje tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno uključuje podatke pacijenata koji su prešli sa tofacitiniba 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno kao rezultat modifikacije studije.

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

Skraćenice: NMSC = nemelanomski kancer kože, TNF = faktor nekroze tumora, IR = stopa incidence, HR = odnos rizika, CI = interval poverenja, PY = pacijentove godine

Sledeći prediktivni faktori za razvoj malignih oboljenja isključujući NMSC identifikovani su korišćenjem Multivariatni Cox model sa unazad odabranim: uzrastom ~ 65 godina i trenutno pušači ili prošli pušači.

Prijavljivanje neželjenih dejstava

Ovaj medicinski proizvod je predmet dodatnog praćenja. Ovo omogućava brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Zdravstveni radnici mole se da prijavljuju bilo kakav sumnjivi neželjeni efekat.

Sumnjiva neželjena dejstva treba da se prijavljuju na Agenciju za Lekove Kosova preko CIOMS koja može da se preuzima u webstranicu <https://akkppm.rks-gov.net/> i da se predaje preko:

Email: info@akkppm-rks.gov

Postom: AKPPM

Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)

10000 Pristina, Kosovo

Fax: +383 38 512 243

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja u vezi sa ovim pismom ili primenom leka Xeljanz, te ukoliko želite da prijavite sumnju na neželjene reakcije takođe možete se obratiti kod lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju proizvoda za Pfizer na Kosovu:

Mr.Ph.Drin Vula

Email: drin.vula@santefarm.com

Tel: +383 (0)49 931 006

S poštovanjem,

