



**Pfizer Europe MA EEIG**

Boulevard de la Plaine 17,  
1050 Brussels,  
Belgija  
Telefonas: +32 2 554 62 11  
Faksas: +32 2 554 66 60

2021 m. liepos 6 d.

**▼ Xeljanz (tofacitinibas): padidėjusi sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių bei piktybinių navikų rizika, vartojant tofacitinibą, palyginti su TNF-alfa inhibitoriais**

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste,

toliau išdėstyta informaciją „Pfizer Europe MA EEIG“ teikia suderinusi su Europos vaistų agentūra (EVA) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie LR SAM.

**Santrauka**

- **Atliekant jau pasibaigusį klinikinį tyrimą (A3921133), kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu (RA) sergantys 50 metų amžiaus arba vyresni pacientai, turėję bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnį, buvo pastebėtas padažnėjusių miokardo infarkto atvejų skaičius vartojant tofacitinibą, palyginti su TNF-alfa inhibitoriais.**
- **Be to, tyrimas parodė padidėjusį piktybinių navikų, išskyrus NOV, ypač plaučių vėžio ir limfomos, atvejų skaičius vartojant tofacitinibo, palyginti su TNF-alfa inhibitoriais.**
- **Pacientams, kurie yra vyresni kaip 65 metų, kurie rūko arba anksčiau rūkė, kuriems yra kitų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių ir kuriems yra kitų piktybinių navikų rizikos veiksnių, tofacitinibą galima vartoti, tik jeigu nėra kitų tinkamo gydymo alternatyvų.**
- **Vaistą skiriantys gydytojai turi aptarti su pacientais riziką, siejamą su XELJANZ vartojimu, įskaitant miokardo infarkto, plaučių vėžio ir limfomos riziką.**

**Abejonių dėl saugumo prielaidos**

Tofacitinibas yra JAK inhibitorius ir skirtas

Enregistré en Belgique : Numéro d'entreprise: 0696.658.156  
RPM Bruxelles – division francophone  
Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

Registered in Belgium: Enterprise Number: 0696.658.156  
RPR/RPM Brussels – francophone division  
Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels, Belgium

- suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo ir labai aktyviam reumatoidiniam artritui (RA) bei aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligos eiga modifikuojančių vaistų buvo nepakankamas arba kai pacientas pastarųjų vaistų netoleruoja;
- suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo arba labai aktyviam opiniam kolitui (OK) gydyti, jeigu atsakas į gydymą tradiciniais metodais arba biologine medžiaga buvo nepakankamas, pacientas nustojo į jį reaguoti arba jo netoleruoja.

2021 m. kovo mėnesį sveikatos priežiūros specialistams buvo raštu išsiųsta informacija, nurodant, kad jau pasibaigusio klinikinio tyrimo (A3921133) duomenys, gauti tiriant 50 metų arba vyresnius RA sergančius pacientus, kurie turėjo bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksni, leidžia manyti, jog vartojant tofacitinibą didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠKR) bei piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį (NOV)) rizika yra didesnė nei gydant TNF-alfa inhibitoriumi.

Pasibaigus EVA atliktai šių duomenų peržiūros procedūrai, buvo priimtos rekomendacijos, kaip nurodyta pirmiau pateiktoje santraukoje. Keljanz vaistinio preparato informaciniai dokumentai ir mokomoji medžiaga, skirta sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams, bus atitinkamai atnaujinti.

### **Ilgalaikis saugumo tyrimas A3921133, kuriame dalyvavo RA sergantys pacientai**

Tyrimas „ORAL Surveillance“ (A3921133) buvo didelės apimties (N = 4362) atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti dviem skirtingomis dozėmis (po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą) vartojamo tofacitinibo saugumą, palyginti su tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorių (TNF-alfa inhibitorių) saugumu RA sergantiems 50 metų arba vyresniems tiriamiesiems, kurie turėjo bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksni (pagal protokolą apibūdinamą kaip dabartinį cigarečių rūkymą, padidėjusį kraujospūdį, didelio tankio lipoproteinų koncentraciją [DTL] < 40 mg/dl, cukrinį diabetą, buvusią vainikinių arterijų ligą, šeimoje buvusią ankstyvą vainikinių arterijų ligą, ne sąnarius apimančią RA ligą), žinant, kad kai kurie iš šių veiksnių yra ir piktybinių navikų rizikos veiksniai.

Pagrindinės šio tyrimo vertinamosios baigtys buvo patvirtinti DNŠKR ir patvirtinti piktybiniai navikai (išskyrus NOV). Tai buvo reiškinų nustatymu pagrįstas tyrimas, be to, reikėjo 3 metus stebėti ne mažiau kaip 1500 pacientų. Klinikinio tyrimo rezultatai pagal šias pagrindines vertinamasias baigtis neatitiko iš anksto numatytų ne prastesnio poveikio kriterijų, ir tyrimu nebuvo galima įrodyti, kad tofacitinibas nėra prastesnis už TNF-alfa inhibitorius. Rezultatai leidžia manyti, kad ši rizika susijusi su abiem patvirtintomis dozėmis / dozavimo režimais (po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą, kuris patvirtintas tik OK gydymui).

### **DNŠKR (įskaitant miokardo infarktą)**

Pastebėta, kad tofacitinibu gydyti pacientai, palyginti su gydytais TNF-alfa inhibitoriumi, dažniau sirgo nemirtinu miokardo infarktu.

### **Sergamumo DNŠKR ir miokardo infarktu rodikliai ir rizikos santykis**

	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą	Tofacitinibas 10 mg du kartus per parą <sup>a</sup>	Visi tofacitinibo vartojimo režimai <sup>b</sup>	TNF inhibitorius
<b>DNŠKR<sup>c</sup></b>				
SR (95 % PI) 100-ui	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)

PM				
RS (95 % PI), palyginti su TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b>Mirtinas MI<sup>c</sup></b>				
SR (95 % PI) 100- ui PM	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
RS (95 % PI), palyginti su TNFi	0,00 (0,00; beg.)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b>Nemirtinas MI<sup>c</sup></b>				
SR (95 % PI) 100- ui PM	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
RS (95 % PI), palyginti su TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> Gydomo tofacitinibu grupei, vartojant po 10 mg du kartus per parą, priskiriami ir tie pacientai, kuriems, modifikavus tyrimą, tofacitinibas, vartojamas po 10 mg du kartus per parą, buvo pakeistas į tofacitinibą, vartojamą po 5 mg du kartus per parą.

<sup>b</sup> Jungtiniai tofacitinibo, vartojamo po 5 mg du kartus per parą, ir tofacitinibo, vartojamo po 10 mg du kartus per parą, duomenys.

<sup>c</sup> Remiantis reiškiniais, pasireiškusiems gydant arba per 60 dienų po gydymo nutraukimo.

Santrumpos: DNŠKR = didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai, MI = miokardo infarktas, TNF = tumoro nekrozės faktorius, SR = sergamumo rodiklis, RS = rizikos santykis, PI = pasikliautinis intervalas, PM = pacientų metai, beg. = begalybė

Taikant multivariantinį Cox modelį su atvirkštine atranka, buvo nustatyti šie prognozuojamieji MI (mirtino ir nemirtino) išsivystymo veiksniai: amžius  $\geq$  65 metų, vyriškoji lytis, esamas arba ankstesnis rūkymas, buvęs cukrinis diabetas, buvusi vainikinių arterijų liga (tai galėjo būti miokardo infarktas, vainikinių arterijų liga, stabili krūtinės angina arba vainikinių arterijų procedūros).

### **Piktybiniai navikai, išskyrus NOV (įskaitant plaučių vėžį ir limfomą)**

Pastebėta, kad tofacitinibu gydyti pacientai, palyginti su gydytais TNF inhibitoriumi, dažniau sirgo piktybiniais navikais, išskyrus NOV, ypač plaučių vėžiu ir limfoma.

### **Sergamumo piktybiniais navikais, išskyrus NOV, rodikliai ir rizikos santykis<sup>a</sup>**

	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą	Tofacitinibas 10 mg du kartus per parą <sup>b</sup>	Visi tofacitinibo vartojimo režimai <sup>c</sup>	TNF inhibitorius
<b>Piktybiniai navikai, išskyrus NOV</b>				
SR (95 % PI) 100- ui PM	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
RS (95 % PI), palyginti su TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b>Plaučių vėžys</b>				
SR (95 % PI) 100- ui PM	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
RS (95 % PI), palyginti su TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b>Limfoma</b>				
SR (95 % PI) 100- ui PM	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
RS (95 % PI), palyginti su TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Remiantis reiškiniais, pasireiškusiems gydant arba po gydymo nutraukimo iki pat tyrimo pabaigos.

<sup>b</sup> Gydomo tofacitinibu grupei, vartojant po 10 mg du kartus per parą, priskiriami ir tie pacientai, kuriems, modifikavus tyrimą, tofacitinibas, vartojamas po 10 mg du kartus per parą, buvo pakeistas į tofacitinibą, vartojamą po 5 mg du kartus per parą.

<sup>c</sup> Jungtiniai tofacitinibo, vartojamo po 5 mg du kartus per parą, ir tofacitinibo, vartojamo po 10 mg du kartus per parą, duomenys.

Santrumpos: NOV = nemielominis odos vėžys, TNF = tumoro nekrozės faktorius, SR = sergamumo rodiklis, RS = rizikos santykis, PI = pasikliautinis intervalas, PM = pacientų metai

Taikant multivariantinį Cox modelį su atvirkštine atranka, buvo nustatyti šie prognozuojamieji piktybinių navikų, išskyrus MOV, išsivystymo veiksniai: amžius  $\geq 65$  metų ir esamas arba ankstesnis rūkymas.

### **Kvietimas pranešti**

Sveikatos priežiūros specialistams primenama, kad reikia ir toliau pranešti apie įtariamas su Xeljanz ▼ susijusias nepageidaujamas reakcijas, kaip numatyta nacionalinėje savanoriškų pranešimų sistemoje.

Apie nepageidaujamą reakciją į vaistą galima pranešti šiais būdais:

1. Tiesiogiai internetu, prisijungus <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> ir užpildant formą.
2. Užpildant pranešimo formą ir atsiunčiant ją:
  - el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt);
  - paštu, adresu Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius;
  - nemokamu faksu (8-800) 201 31.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas.

### **Bendrovės kontaktiniai duomenys**

„Pfizer“ medicinos informacija:

<https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>

Audronė Vadapalienė

Medicinos reikalų vadovė

