



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-54398317-510.01.10-525260  
Konu : TEB Xeljanz SSSMM

02.09.2021

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ  
Mustafa Kemal Mah. 2147 Sokak No:3 06510  
ÇANKAYA/ANKARA

Sağlık mesleği mensuplarının ilaç güvenliliği ile ilgili konularda meydana gelen gelişmelerden ivedilikle haberdar olmaları amacıyla mektup dağıtılması uygulaması Kurumumuzca yürütülmektedir. Bu doğrultuda, “Xeljanz (Tofacitinib): TNF-Alfa İnhibitörlerine Kıyasla Tofacitinib Kullanımıyla Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar Ve Malignite Riskinde Artış” başlığıyla dağıtılması Kurumumuzca onaylanan ekte yer alan doktor bilgilendirme mektubunun resmi internet sitenizin ana sayfasında duyurularak üyelerinize ulaştırılması hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. N. Demet AYDINKARAHALİLOĞLU  
Kurum Başkanı a.  
Daire Başkanı

Ek : Xeljanz Mektup (3 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0S3k0ZW56S3k0Z1AxRG83S3k0

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60  
e-Posta: [halkla.iliskileri@titck.gov.tr](mailto:halkla.iliskileri@titck.gov.tr) İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>  
Kep Adresi: [titck@hs01.kep.tr](mailto:titck@hs01.kep.tr)



**▼ XELJANZ (TOFASİTİNİB): TNF-ALFA İNHİBİTÖRLERİNE KIYASLA  
TOFASİTİNİB KULLANIMIYLA MAJÖR ADVERS KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR  
VE MALİGNİTE RİSKİNDE ARTIŞ**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Xeljanz (tofasitinib) adlı ilaç ile ilgili ortaya çıkan yeni güvenlilik bilgisini sizinle paylaşmaktır. Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farnakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

**Özet:**

- 50 yaş ve üstü, en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip romatoid artritli (RA) hastalarda tamamlanan klinik çalışma (A3921133) sonuçlarına göre, tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü (TNFi) alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda miyokard enfarktüsü insidansında artış olduğu gözlenmiştir.
- Çalışma ayrıca tofasitinib kullanımında TNFi alan hastalara kıyasla malignite insidansında (melanom dışı deri kanserleri (NMSC) hâric) özellikle akciğer kanseri ve lenfomalarda artış olduğunu göstermiştir.
- Tofasitinib 65 yaş üstü hastalarda, geçmişte ya da hâlen sigara içen hastalarda, başka kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda ve başka malignite risk faktörlerine sahip hastalarda sadece uygun başka alternatif tedavi seçeneği yoksa kullanılmalıdır.
- Hekimler hastaları ile Xeljanz kullanımı ile ilişkili miyokard enfarktüsü, akciğer kanseri ve lenfoma gibi riskleri konuşmalıdır.

**Güvenlilik endişesi ile ilgili ayrıntılı bilgiler:**

Tofasitinib bir JAK-inhibitördür ve ülkemizde aşağıdaki terapötik endikasyonlarda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır:

- Xeljanz, bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli cevap alınamayan veya DMARD intoleransı olan orta veya şiddetli aktif RA'lı erişkin hastalarda metotreksat (MTX) ile kombine olarak endikedir.
- Xeljanz, önceki DMARD tedavisine yeterli cevap alınamayan veya DMARD intoleransı olan aktif psöriatik artritli erişkin hastalarda MTX ile kombine olarak endikedir.

**Ön verilere dayanarak yapılan ilk değerlendirme**

Avrupa Birliğinde Mart 2021'de EMA tarafından 50 yaş ve üzeri ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA hastalarında tamamlanmış klinik çalışmanın (A3921133) ilk verilerine dayanarak diğer TNFi ile karşılaştırıldığında majör advers kardiyovasküler olay ve malignite (NMSC kanserleri hâric) riskinin arttığına dair sağlık mesleği mensuplarına yönelik yazılı bir bilgilendirme gönderilmiştir. Aynı bilgilendirme Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı ile Pfizer Türkiye tarafından Nisan 2021 tarihinde yapılmıştır.

**Değerlendirmenin tamamlanması ve sonuçların açıklanması**

EMA, A3921133 çalışmasının sonuçlarının değerlendirmesini tamamlamış ve yukarıdaki özette belirtilen sonuçlara ulaştığını açıklamıştır.

**RA hastalarında uzun dönem güvenlilik çalışması (A3921133)**

ORAL surveyans çalışması (A3921133) geniş (N= 4.362) randomize aktif kontrollü bir çalışma olup, amacı RA olan 50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne (protokolde hâlen sigara içicisi olmak, yüksek tansiyon, yüksek dansiteli lipoprotein [HDL] <40 mg/dL, diabetes mellitus, koroner arter hastalık öyküsü, premature koroner arter hastalığı ve öyküsü, ekstraartiküler RA hastalığı

varlığı olarak tanımlanmıştır ki bunlardan bazıları aynı zamanda malignite için de risk faktörü olarak bilinmektedir) sahip gönüllülerde Xeljanz'ın iki dozunun (2x5mg/gün ve 2x10mg/gün) TNFi'ne kıyasla güvenliğini değerlendirmektedir.

Bu çalışmanın eş birincil sonlanım noktaları, karar verilmiş majör advers kardiyovasküler olaylar ve karar verilmiş maligniteler (NMSC hâriç) olmuştur. Bu klinik çalışma olay-destekli bir çalışma olup, en az 1.500 hastanın üç yıl boyunca takip edilmesini gerektirmiştir. Bu eş birincil sonlanım noktaları sonuçlarına göre, önceden belirlenmiş non inferiorite kriteri sağlanamamıştır ve klinik çalışma Xeljanz'ın TNFi'ne kıyasla non inferior ("daha kötü değil") olduğunu gösterememiştir. Sonuçlara göre bu riskler her iki onaylı doz ve tedavi rejimi (2x5 mg/gün ve sadece ülseratif kolit endikasyonunda geççerli olan 2x10mg/gün) ile de ilişkilidir.

### **Majör kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü dâhil)**

TNFi ile karşılaştırıldığında tofasitinib kullanan hastalarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde artış gözlenmiştir.

### **Majör kardiyovasküler olay ve miyokard enfarktüsü için insidans hızı ve hazard oranı**

	Tofasitinib 2x5mg/gün	Tofasitinib 2x10mg/gün*	Tüm Tofasitinib <sup>b</sup>	TNF inhibitörü
<b>Majör advers kardiyovasküler olaylar<sup>c</sup></b>				
Insidans hızı (%95 GA)/100 hasta yılı	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
TNFi'ye karşı Hazard oranı (%95 GA)	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
<b>Fatal Miyokard enfarktüsü<sup>c</sup></b>				
Insidans hızı (%95 GA)/100 hasta yılı	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
TNFi'ye karşı Hazard oranı (%95 GA)	0.00 (0.00, sonsuz)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
<b>Non-fatal Miyokard enfarktüsü<sup>c</sup></b>				
Insidans hızı (%95 GA)/100 Hasta yılı	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
TNFi'ye karşı Hazard oranı (%95 GA)	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

<sup>a</sup>Çalışma modifikasyonu sebebiyle 2x10 mg/gün tofasitinib tedavi grubu, 2x10mg/gün'den 2x5mg/gün'e geçmiş hasta verilerini de içermektedir.

<sup>b</sup>2x5mg/gün tofasitinib ve 2x10mg/gün tofasitinib kombine kullanımı

<sup>c</sup>Tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından 60 gün sonra kadar görülen olaylar esas alınmıştır.

Kısaltmalar: TNF= tümör nekroz faktörü, GA=güven aralığı

Miyokard enfarktüsü (fatal ve non-fatal) gelişimi için çok değişkenli Cox hazard modellemesi yapılarak ve geriye dönük eleme yöntemi kullanılarak aşağıdaki belirleyici faktörler tanımlanmıştır:

- ≥ 65 yaş,
- erkek,
- hâlen veya geçmişte sigara kullanımı,
- diyabet öyküsü,
- koroner arter hastalığı öyküsü (miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, stabil angina pectoris veya koroner arter prosedürleri).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyQ3NRZ1AxZ1AxQ3NRak1UZ1Ax

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

### **NMSC<sup>a</sup> hâriç maligniteler (akciğer kanseri ve lenfomalar dâhil)**

Tofasitinib kullanan hastalarda TNF inhibitörlerine göre NMSC hâriç malignitelerde özellikle akciğer kanseri ve lenfomalarda artış görülmüştür.

	Tofasitinib 2x5mg/gün	Tofasitinib 2x10mg/gün <sup>b</sup>	Tüm Tofasitinib <sup>c</sup>	TNF inhibitörü
<b>NMSC hâriç maligniteler</b>				
İnsidans hızı (%95 GA)/100 hasta yılı	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
TNF'ye karşı Hazard oranı (%95 GA)	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
<b>Akciğer kanseri</b>				
İnsidans hızı (%95 GA)/100 hasta yılı	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
TNF'ye karşı Hazard oranı (%95 GA)	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
<b>Lenfoma</b>				
İnsidans hızı (%95 GA)/100 hasta yılı	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
TNF'ye karşı Hazard oranı (%95 GA)	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

<sup>a</sup>Tedavi sırasında veya tedavinin sonlandırılmasından çalışma sonuna kadar görülen olaylar esas alınmıştır.

<sup>b</sup>Çalışma modifikasyonu sebebiyle 2x10 mg/gün tofasitinib tedavi grubu; 2x10mg/gün'den 2x5mg/gün'e geçmiş hasta verilerini de içermektedir.

<sup>c</sup>2x5mg/gün tofasitinib ve 2x10mg/gün tofasitinib kombine kullanımı.

Kısaltmalar: TNF= tumor nekroz faktörü, GA= güven aralığı

NMSC hâriç malignite gelişimi için çok değişkenli Cox hazard modellemesi yapılarak ve geriye dönük eleme yöntemi kullanılarak aşağıdaki belirleyici faktörler tanımlanmıştır:

- ≥ 65 yaş,
- erkek,
- hâlen veya geçmişte sigara kullanımı.

### **Bildirim gerekliliği**

Tofasitinib reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TUFAM) (e-posta: [tufam@titek.gov.tr](mailto:tufam@titek.gov.tr); faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenede görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

Dr. Egemen ÖZBİLGİLİ  
Medikal Direktör  
Pfizer PFE İlaçları

Ecz. İsmet Uğur Dinç  
Farmakovijilans Yetkilisi Vekili  
Pfizer PFE İlaçları

▼ Bu ilaç ek izlemeye tâbidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56M0FyQ3NRZ1AxZ1AxQ3NRak1UZ1Ax

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titek-ebys>