

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

▼ Xeljanz (tofacitinib): Zvýšené riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí a malignít pri liečbe tofacitinibom v porovnaní s inhibítormi TNF-alfa

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť Pfizer Europe MA EEIG si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľuje informovať o nasledovných skutočnostiach:

ZHRNUTIE

- **V ukončenom klinickom skúšaní (A3921133) u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), ktorí boli vo veku 50 rokov alebo starší a mali aspoň jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, bola pozorovaná zvýšená miera výskytu infarktu myokardu pri liečbe tofacitinibom v porovnaní s inhibítormi TNF-alfa.**
- **Klinické skúšanie tiež ukázalo zvýšenú mieru výskytu malignít okrem nemelanómovej rakoviny kože (NMSC), najmä rakoviny pľúc a lymfómu, pri liečbe tofacitinibom v porovnaní s inhibítormi TNF-alfa.**
- **Tofacitinib sa môže používať u pacientov nad 65 rokov, u fajčiarov alebo bývalých fajčiarov, pacientov s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a pacientov s inými rizikovými faktormi pre malignity len v prípade, že nie sú dostupné vhodné alternatívne terapie.**
- **Predpisujúci lekári musia s pacientmi prediskutovať riziká spojené s liečbou XELJANZom vrátane infarktu myokardu, rakoviny pľúc a lymfómu.**

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Tofacitinib je inhibítor JAK a je indikovaný na liečbu

- **stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy alebo aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antireumatické lieky.**
- **stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy (UC) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek.**

V marci 2021 bola zdravotníckym pracovníkom odoslaná písomná komunikácia, ktorá ich informovala o tom, že údaje z ukončeného klinického skúšania (A3921133) u pacientov s RA vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom naznačujú vyššie riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (MACE; major adverse cardiovascular events) a malignít (okrem nemelanómovej rakoviny kože (NMSC)) pri liečbe tofacitinibom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítorom TNF-alfa.

Po ukončení procesu preskúmania týchto údajov agentúrou EMA boli prijaté odporúčania špecifikované v „zhrnutí“ vyššie. Súhrn charakteristických vlastností lieku/Písomná informácia pre používateľa Xeljanz a edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov budú zodpovedajúcim spôsobom aktualizované.

Dlhodobé klinické skúšanie na sledovanie bezpečnosti A3921133 u pacientov s RA

Klinické skúšanie ORAL Surveillance (A3921133) bolo rozsiahle (N = 4 362) randomizované klinické skúšanie s aktívnou kontrolou na hodnotenie bezpečnosti tofacitinibu v dvoch dávkach (5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne) v porovnaní s inhibítorom tumor nekrotizujúceho faktora alfa (inhibítory TNF-alfa) u účastníkov s RA vo veku 50 rokov a starších, ktorí mali aspoň jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor (definovaný v protokole ako aktívny fajčiar cigariet, vysoký krvný tlak, lipoproteín s vysokou hustotou [HDL-cholesterol] < 1 mmol/l, diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií v anamnéze, predčasná koronárna choroba srdca v rodinnej anamnéze, extraartikulárne ochorenie spojené s RA), z ktorých sú niektoré tiež známe rizikové faktory pre malignitu.

Koprímárne koncové ukazovatele v tomto klinickom skúšaní boli potvrdené MACE a potvrdené malignity (okrem NMSC). Išlo o typ klinického skúšania založeného na pozorovaní udalostí a vyžadovalo si sledovanie najmenej 1 500 pacientov počas 3 rokov. Vopred špecifikované kritériá pre non-inferioritu neboli pre tieto koprímárne koncové ukazovatele splnené a klinické skúšanie nemohlo preukázať non-inferioritu tofacitinibu („nie horší ako“) oproti inhibítorom TNF-alfa. Výsledky naznačujú, že tieto riziká sú spojené s oboma schválenými dávkami/dávkovacími režimami (5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne, ktorý je schválený len pri UC).

MACE (vrátane infarktu myokardu)

U pacientov liečených tofacitinibom bol pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho infarktu myokardu v porovnaní s inhibítorom TNF-alfa.

Miera výskytu a miera rizika pre MACE a infarkt myokardu

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne^a	Obidve dávky tofacitinibu^b	Inhibítor TNF
MACE^c				
IR (95 % IS) na 100 PR	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 % IS) oproti TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Fatálny IM^c				
IR (95 % IS) na 100 PR	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 % IS) oproti TNFi	0,00 (0,00; inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Nefatálny IM^c				
IR (95 % IS) na 100 PR	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 % IS) oproti TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Skupina s liečbou tofacitinibom 10 mg dvakrát denne zahŕňa údaje od pacientov, ktorým bola liečba zmenená z tofacitinibu 10 mg dvakrát denne na tofacitinib 5 mg dvakrát denne v dôsledku úpravy klinického skúšania.

^b Kombinácia tofacitinibu 5 mg dvakrát denne a tofacitinibu 10 mg dvakrát denne.

^c Na základe udalostí vyskytujúcich sa pri liečbe alebo do 60 dní od ukončenia liečby.

Skratky: MACE = závažne nežiaduce kardiovaskulárne udalosti, IM = infarkt myokardu, TNF = tumor nekrotizujúci faktor, IR (incidence rate) = miera výskytu, HR (hazard ratio) = miera rizika, IS = interval spoľahlivosti, PR = pacientoroky, inf = nekonečno

Nasledujúce prediktívne faktory pre rozvoj IM (fatálneho a nefatálneho) boli identifikované s použitím multivariačného Coxovho modelu so spätným výberom: vek \geq 65 rokov, muž, aktívny alebo bývalý fajčiar, diabetes mellitus v anamnéze a ochorenia koronárnych artérií v anamnéze (čo zahŕňa infarkt myokardu, koronárnu chorobu srdca, stabilnú angínu pectoris alebo zákroky na koronárnych artériách).

Malignity okrem NMSC (vrátane rakoviny pľúc a lymfómu)

U pacientov liečených tofacitinibom bol pozorovaný zvýšený výskyt malignít okrem NMSC, najmä rakoviny pľúc a lymfómu v porovnaní s inhibítorom TNF.

Miera výskytu a miera rizika pre malignity okrem NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne^b	Obidve dávky tofacitinibu^c	Inhibítor TNF
Malignity okrem NMSC				
IR (95 % IS) na 100 PR	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 % IS) oproti TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rakovina pľúc				
IR (95 % IS) na 100 PR	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 % IS) oproti TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfóm				
IR (95 % IS) na 100 PR	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 % IS) oproti TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Na základe udalostí vyskytujúcich sa pri liečbe alebo po ukončení liečby až do konca klinického skúšania.

^b Skupina s liečbou tofacitinibom 10 mg dvakrát denne zahŕňa údaje od pacientov, ktorým bola liečba zmenená z tofacitinibu 10 mg dvakrát denne na tofacitinib 5 mg dvakrát denne v dôsledku úpravy klinického skúšania.

^c Kombinácia tofacitinibu 5 mg dvakrát denne a tofacitinibu 10 mg dvakrát denne.

Skratky: NMSC = nemelanómová rakovina kože, TNF = tumor nekrotizujúci faktor, IR (incidence rate) = miera výskytu, HR (hazard ratio) = miera rizika, IS = interval spoľahlivosti, PR = pacientoroky

Nasledujúce prediktívne faktory pre rozvoj malignít okrem NMSC boli identifikované pomocou multivariačného Coxovho modelu so spätným výberom: vek \geq 65 rokov a aktívny alebo bývalý fajčiar.

Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku ▼Xeljanz na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Kontaktné údaje spoločnosti

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku Xeljanz. Ak budete mať ďalšie otázky alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Pribinova 25, 811 09 Bratislava

Slovenská republika

Tel.:+421 2 3355 5500

E-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com

Prílohy

Podrobné informácie o lieku Xeljanz nájdete na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

S pozdravom/Sincerely



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD
Chief Medical Officer, Inflammation and
Immunology
Pfizer Inc.



Zuzana Vavrincová, MD
Medical Director Slovakia
Pfizer Luxembourg SARL, o.z.
Pribinova 25, 811 09 Bratislava
Slovenská republika