

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom



V Bratislave, 24. marca 2021

▼ Xeljanz® (tofacitinib): Úvodné výsledky z klinického skúšania ohľadom zvýšeného rizika výskytu závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí a malignít (okrem NMSC) pri užívaní tofacitinibu v porovnaní s liečbou 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

- **Predbežné údaje z ukončeného klinického skúšania u pacientov s reumatoidnou artritídou (A3921133) liečených tofacitinibom naznačujú vyššie riziko výskytu závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) a malignít (s výnimkou nemelanómového karcinómu kože (NMSC)) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF-alfa.**
- **Pri rozhodovaní, či tento liek predpísať pacientom alebo či pokračovať v liečbe u pacientov už užívajúcich tento liek aj naďalej zvažujte prínosy a riziká tofacitinibu. Naďalej postupujte podľa pokynov uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre tofacitinib.**
- **Informujte pacientov, že nesmú prestať užívať tofacitinib bez predchádzajúcej konzultácie so svojím lekárom, a aby sa na lekára obrátili s akýmkoľvek otázkami alebo obavami.**

- **V EMA v súčasnosti prebieha ďalšie hodnotenie údajov z klinického skúšania A3921133 a ich možného vplyvu na Súhrn charakteristických vlastností lieku pre tofacitinib a výsledné závery a odporúčania budú oznámené ihneď po ich vyhodnotení.**

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Tofacitinib je inhibítor JAK a je indikovaný na liečbu

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

Dlhodobé klinické skúšanie na sledovanie bezpečnosti A3921133 u pacientov s RA

Štúdia ORAL Surveillance (A3921133) je rozsiahle (N = 4 362) randomizované klinické skúšanie s aktívnou kontrolou na vyhodnotenie bezpečnosti tofacitinibu podávaného v dvoch dávkach (5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne) v porovnaní s liečbou inhibítorom tumor nekrotizujúceho faktora (TNF)-alfa u pacientov s RA vo veku 50 rokov a viac s aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom (definovaný v protokole ako súčasný fajčiar cigariet, vysoký krvný tlak, HDL- cholesterol [HDL] < 1mmol/l, diabetes mellitus, ischemická choroba srdca v anamnéze, predčasná ischemická choroba srdca v rodinnej anamnéze, prítomnosť extraartikulárneho ochorenia spojeného s RA), z ktorých niektoré sú tiež významnými rizikovými faktormi pre vznik malignít.

Koprimárnymi koncovými ukazovateľmi tohto klinického skúšania boli potvrdené MACE a potvrdené malignity (okrem NMSC). Jedná sa o typ klinického skúšania založeného na pozorovaní udalostí, ktoré si vyžaduje sledovanie najmenej 1 500 pacientov počas 3 rokov. Výsledky ukázali, že pre tieto koprimárne koncové ukazovatele neboli splnené vopred stanovené kritériá pre non-inferioritu a klinické skúšanie nepotvrdilo non-inferioritu tofacitinibu v porovnaní („to, že nie je horší ako“) s inhibítorom TNF-alfa . Výsledky naznačujú, že tieto riziká súvisia s oboma schválenými dávkami/dávkovacími režimami (5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne, ktorá je schválená iba pre UC).

Primárna analýza zahŕňala 135 pacientov s potvrdenými MACE a 164 pacientov s potvrdenými malignitami (okrem NMSC). Výskyt MACE sa identifikoval ako nové významné potenciálne riziko pri tofacitinibe. Najčastejšie hlásenou MACE bol infarkt myokardu. Výskyt malignít (okrem NMSC) zostáva významným potenciálnym rizikom. Najčastejšie hlásenou malignitou (okrem NMSC) bola rakovina pľúc. U tých pacientov, ktorí mali vyššiu prevalenciu významných rizikových faktorov pre MACE a malignít (napr. vyšší vek, fajčenie), sa u všetkých liečených skupín pozoroval vyšší výskyt príhod.

Potvrdené MACE*

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne**	Kombinované dávk tofacitinibu	Inhibítori TNF-alfa
Celkový počet pacientov	1 455	1 456	2 911	1 451
Počet pacientov s prvou príhodou v rámci rizikového obdobia*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Pacientoroky	5 166,32	4 871,96	10 038,28	5 045,27
IR (95 % IS) (počet pacientov s príhodou/100 pacientorokov)	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) pre tofacitinib vs inhibítori TNF- alfa	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

(**) Liečebná skupina s dávkou 10 mg dvakrát denne zahŕňa pacientov, ktorí prešli z 10 mg dvakrát denne na 5 mg dvakrát denne v dôsledku úprav v klinickom skúšaní vo februári 2019.

(***) Rizikové obdobie trvalo od začiatku liečby do 60 dní po podaní poslednej dávky.

(****) Pri primárnom porovnaní kombinovaných dávok tofacitinibu s inhibítormi TNF-alfa nebolo splnené kritérium non-inferiority, pretože horná hranica 95 % IS bola vyššia ako vopred stanované kritérium non-inferiority 1,8; tzn. 1,94 > 1,8.

Potvrdené malignity okrem NMSC*

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne**	Kombinované dávk tofacitinibu	Inhibítori TNF-alfa
Celkový počet pacientov	1 455	1 456	2 911	1 451
Počet pacientov s prvou príhodou v rámci rizikového obdobia*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Pacientoroky	5 491,48	5 311,71	10 803,19	5 482,30
IR (95 % IS) (počet pacientov s príhodou/100 pacientorokov)	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) pre tofacitinib vs inhibítori TNF- alfa	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

(**) Liečebná skupina s dávkou 10 mg dvakrát denne zahŕňa pacientov, ktorí prešli z 10 mg dvakrát denne na 5 mg dvakrát denne v dôsledku úprav v klinickom skúšaní vo februári 2019.

(***) Rizikové obdobie zahŕňalo všetky ďalšie dostupné sledovania bez ohľadu na vystavenie sa liečbe.

(****) Pri primárnom porovnaní kombinovaných dávok tofacitinibu s inhibítormi TNF-alfa nebolo splnené kritérium non-inferiority, pretože horná hranica 95 % IS bola vyššia ako vopred stanované kritérium non-inferiority 1,8, tzn. 2,09 > 1,8.

V EMA v súčasnosti prebieha ďalšie hodnotenie údajov z klinického skúšania A3921133 a ich možného vplyvu na Súhrn charakteristických vlastností lieku pre tofacitinib. Výsledné závery a odporúčania budú oznámené ihneď po ich vyhodnotení.

Povinnosť nahlásovania podozrení na nežiaduce účinky

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

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.



Daniela Farkašová, MD, MSc
Medical Director Slovakia
Pfizer Luxembourg SARL, o.z.
Pribinova 25, 811 09 Bratislava
Slovenská republika