

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

2. července 2021

▼ **Xeljanz (tofacitinibum): Zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignit při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF-alfa**

Vážená paní doktorko / vážený pane doktore,

Držitel rozhodnutí o registraci společnost Pfizer ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou (EMA) by Vás rádi informovali o následujícím:

Souhrn

- **V dokončeném klinickém hodnocení (A3921133) u pacientů s revmatoidní artritidou (RA), kteří byli ve věku 50 let nebo starší a měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při léčbě tofacitinibem pozorována zvýšená incidence infarktu myokardu v porovnání s inhibitory TNF-alfa.**
- **Studie rovněž prokázala zvýšenou incidenci malignit s výjimkou nemelanomových nádorů kůže (NMSC), zejména maligního nádorového onemocnění plic a lymfomu, při léčbě tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF-alfa.**
- **Pouze v případě, že není dostupná žádná vhodná alternativní léčba, se tofacitinib smí používat u pacientů:**
 - **ve věku nad 65 let,**
 - **kterí jsou aktivními nebo bývalými kuřáky,**
 - **s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory,**
 - **s dalšími rizikovými faktory pro malignity.**
- **Je nutné, aby předepisující lékaři s pacienty probrali rizika spojená s podáváním přípravku XELJANZ, včetně infarktu myokardu, maligního nádorového onemocnění plic a lymfomu.**

Bližší informace o bezpečnostním riziku

Tofacitinib je inhibitorem JAK a je indikován k léčbě

- **středně těžké až těžké revmatoidní artritidy (RA) nebo aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik nebo je netolerovali;**

- středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy (UC) u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo kteří tuto předešlou léčbu netolerovali.

V březnu 2021 bylo zdravotnickým pracovníkům zasláno písemné sdělení s informací, že údaje z dokončeného klinického hodnocení (A3921133) u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, poukazují na zvýšené riziko MACE a malignit (s výjimkou NMSC) při léčbě tofacitinibem v porovnání s pacienty léčenými inhibitorem TNF-alfa.

Po dokončení přezkumu těchto údajů ze strany EMA byla přijata doporučení uvedená výše v části „Souhrn“. Informace o přípravku Xeljanz a edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a pacienty budou odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Dlouhodobá studie bezpečnosti A3921133 u pacientů s RA

Studie ORAL Surveillance (A3921133) byla rozsáhlým (N = 4 362) randomizovaným klinickým hodnocením s aktivním komparátorem k vyhodnocení bezpečnosti tofacitinibu ve dvou dávkách (5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně) oproti inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru alfa (inhibitoru TNF-alfa) u subjektů s RA, které byly ve věku 50 let nebo starší a měly alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor (definovaný v protokolu jako aktivní kuřák cigaret, vysoký krevní tlak, lipoprotein o vysoké hustotě [HDL] < 40 mg/dl, diabetes mellitus, koronární nemoc v anamnéze, předčasná koronární choroba srdeční v rodinné anamnéze, mimokloubní forma RA), z nichž některé jsou také známými rizikovými faktory pro malignitu.

Souběžnými primárními cílovými parametry v této studii byly adjudikované MACE a adjudikované malignity (s výjimkou NMSC). Studie byla založena na incidenci příhod a měla stanoven požadovaný počet nejméně 1 500 pacientů sledovaných po dobu 3 let. Předem specifikovaná kritéria non-inferiority pro tyto souběžné cílové parametry nebyla splněna a v klinickém hodnocení se nepodařilo prokázat non-inferioritu („není horší než“) tofacitinibu v porovnání s inhibitorem TNF-alfa. Výsledky naznačují, že tato rizika jsou spojena s oběma schválenými dávkováním / dávkovacími režimy (5 mg dvakrát denně; 10 mg dvakrát denně schválen pouze pro UC).

MACE (včetně infarktu myokardu)

U pacientů léčených tofacitinibem bylo pozorováno zvýšení výskytu nefatálních infarktů myokardu v porovnání s inhibitorem TNF-alfa.

Míra incidence a poměr rizik pro MACE a infarkt myokardu

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^a	Všechna dávkování tofacitinibu^b	Inhibitor TNF
MACE^c				
IR (95% CI) na 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)	
Fatální MI^c				
IR (95% CI) na 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)	
Nefatální MI^c				
IR (95% CI) na 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 Léčebná skupina užívající tofacitinib 10 mg dvakrát denně zahrnuje údaje od pacientů, kteří byli převedeni z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na tofacitinib 5 mg dvakrát denně v důsledku změn ve studii.

^b Kombinace tofacitinibu 5 mg dvakrát denně a tofacitinibu 10 mg dvakrát denně.

^c Na základě příhod, které se vyskytly během léčby nebo do 60 dní po ukončení léčby.

Zkratky: MACE = závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, MI = infarkt myokardu, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, PY = pacientoroky, inf = nekonečno

Následující predikční faktory pro rozvoj infarktu myokardu (fatálního a nefatálního) byly identifikovány za použití multivariačního Coxova modelu se zpětnou selekcí: věk ≥ 65 let, mužské pohlaví, aktivní nebo bývalý kuřák, diabetes v anamnéze a koronární nemoc v anamnéze (což zahrnuje infarkt myokardu, koronární nemoc, stabilní anginu pectoris nebo operaci koronární artérie).

Malignity s výjimkou NMSC (včetně maligního nádorového onemocnění plic a lymfomu)

U pacientů léčených tofacitinibem bylo pozorováno zvýšení výskytu malignit s výjimkou NMSC, zejména maligního nádorového onemocnění plic a lymfomu, v porovnání s inhibítorem TNF.

Míra incidence a poměr rizik pro malignity s výjimkou NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b	Všechna dávkování tofacitinibu^c	Inhibitor TNF
Malignity s výjimkou NMSC				
IR (95% CI) na 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)	
Maligní nádorové onemocnění plic				
IR (95% CI) na 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)	
Lymfom				
IR (95% CI) na 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 Na základě příhod, které se vyskytly během léčby nebo po ukončení léčby až do konce studie.

^b Léčebná skupina užívající tofacitinib 10 mg dvakrát denně zahrnuje údaje od pacientů, kteří byli převedeni z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na tofacitinib 5 mg dvakrát denně v důsledku změn ve studii.

^c Kombinace tofacitinibu 5 mg dvakrát denně a tofacitinibu 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: NMSC = nemelanomové maligní nádorové onemocnění kůže, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, PY = pacientoroky

Následující predikční faktory pro rozvoj malignit s výjimkou NMSC byly identifikovány za použití multivariačního Coxova modelu se zpětnou selekcí: věk ≥ 65 let a aktivní nebo bývalý kuřák.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování**, které umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinky.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Nežádoucí účinky lze také hlásit společnosti Pfizer, spol. s r.o, držiteli rozhodnutí o registraci, na email: CZE.AEReporting@pfizer.com

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

Pfizer, spol. s r.o.
Stroupežnického 3191/17
150 00 Praha 5 – Smíchov

Tel: +420 283 004 111
Email: info.cz@pfizer.com
Web: www.pfizer.cz

S pozdravem



MUDr. Vojtěch Kotrč
Medical Director