

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

15. března 2021

▼ Xeljanz® (tofacitinib): Prvotní výsledky klinické studie ukazují na zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignit (vyjma NMSC) při užívání tofacitinibu ve srovnání s TNF- α inhibitory

Vážená paní doktorko / vážený pane doktore,

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

Souhrn

- **Předběžné výsledky ukončeného klinického hodnocení A3921133 u pacientů s revmatoidní artritidou naznačují zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignit (vyjma nemelanomového karcinomu kůže (NMSC)) při léčbě tofacitinibem ve srovnání s léčbou TNF- α inhibitory.**
- **Před předepsáním či při rozhodování o pokračování léčby tofacitinibem vezměte v úvahu jeho přínosy a rizika. Nadále dodržujte doporučení uvedená v souhrnu údajů o přípravku obsahujícím tofacitinib.**
- **Pacientům sdělte, že nemají přestat tofacitinib užívat bez předchozí konzultace se svým lékařem a aby se s případnými dotazy nebo obavami na svého lékaře obrátili.**
- **V současné době Evropská léková agentura dále hodnotí data z klinické studie A3921133 a jejich případný vliv na obsah souhrnu údajů o přípravku. Závěrečné stanovisko a doporučení budou vydána hned, jakmile budou k dispozici.**

Bližší informace o bezpečnostním riziku

Tofacitinib je inhibitor Janusových kináz (JAK) a je indikován k léčbě

- dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou nebo aktivní psoriatickou artritidou u pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na jednu, případně i více chorobu modifikujících antirevmatik, nebo je netolerovali,
- dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, nebo kteří tuto předešlou léčbu netolerovali.

Dlouhodobá studie bezpečnosti A3921133 u pacientů s revmatoidní artritidou

Klinické hodnocení ORAL Surveillance (A3921133) je rozsáhlá (N=4362) randomizovaná klinická studie s aktivní kontrolou k hodnocení bezpečnosti tofacitinibu ve dvou dávkách (5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně) oproti inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α inhibitor) u subjektů s revmatoidní artritidou, které byly ve věku 50 let nebo více 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 formu revmatoidní artritidy), 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). Podmínkou hodnocení bylo, aby alespoň 1500 pacientů bylo sledováno 3 roky. Předem nastavená kritéria non-inferiority nebyla pro tyto ko-primární cílové parametry splněna. Klinické hodnocení tedy nemohlo prokázat, že by tofacitinib byl non-inferiorní („ne horší než“) v porovnání s TNF- α inhibitorem. Dostupné výsledky naznačují, že tato rizika jsou spojena s oběma schválenými dávkovými / dávkovacími režimy (5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně, který je schválen pouze pro ulcerózní kolitidu).

Primární analýzy zahrnovaly 135 subjektů s adjudikovanými MACE a 164 subjektů s adjudikovanými malignitami (s výjimkou NMSC). Nejčastěji hlášenou MACE byl infarkt myokardu. Nejčastěji hlášenou malignitou (s výjimkou NMSC) bylo maligní nádorové onemocnění plic. U subjektů s vyšší prevalencí známých rizikových faktorů MACE a malignit (např. vyšší věk, kouření) byl ve všech léčebných skupinách pozorován vyšší výskyt příhod.

Adjudikované MACE*

	Tofacitinib 5 mg 2x denně	Tofacitinib 10 mg 2x denně**	Kombinované dávky tofacitinibu	TNF-α inhibitory
Celkový počet subjektů	1 455	1 456	2 911	1 451
Počet subjektů s první příhodou v rizikovém období*** (%)	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% CI) (počet subjektů s příhodou / 100 pacientoroků)	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) pro tofacitinib vs. TNF- α inhibitor	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Podle Coxova modelu proporcionálních rizik.

(**) Léčebná skupina s dávkou 10 mg 2x denně zahrnovala pacienty, kteří byli převedeni z 10 mg 2x denně na 5 mg 2x denně v důsledku úprav ve studii v únoru 2019.

(***) Rizikové období trvalo od zahájení léčby až do doby 60 dnů po poslední dávce.

(****) Kritérium non-inferiority pro primární porovnání kombinovaných dávek tofacitinibu s TNF- α inhibitorem nebylo splněno, protože horní mez 95% CI překročila předem specifikované kritérium non-inferiority 1,8, tj. 1,94 > 1,8.

Adjudikované malignity s výjimkou NMSC*

	Tofacitinib 5 mg 2x denně	Tofacitinib 10 mg 2x denně**	Kombinované dávky tofacitinibu	TNF-α inhibitor
Celkový počet subjektů	1 455	1 456	2 911	1 451
Počet subjektů s první příhodou v rizikovém období*** (%)	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% CI) (počet subjektů s příhodou / 100 pacientoroků)	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) pro tofacitinib vs. TNF- α inhibitor	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Podle Coxova modelu proporcionálních rizik.

(**) Léčebná skupina s dávkou 10 mg 2x denně zahrnovala pacienty, kteří byli převedeni z 10 mg 2x denně na 5 mg 2x denně v důsledku úprav ve studii v únoru 2019.

(***) Rizikové období zahrnovalo všechna dostupná následná sledování bez ohledu na expozici léčbě.

(****) Kritérium non-inferiority pro primární porovnání kombinovaných dávek tofacitinibu s TNF- α inhibitorem nebylo splněno, protože horní mez 95% CI překročila předem specifikované kritérium non-inferiority 1,8, tj. 2,09 > 1,8.

V současné době Evropská léková agentura dále hodnotí data z klinické studie A3921133 a jejich případný vliv na obsah souhrnu údajů o přípravku. Závěrečné stanovisko a doporučení budou vydána hned, jakmile budou k dispozici.

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 zasílání 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



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