

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

2021. március 24.

▼ XELJANZ (TOFACITINIB): ELŐZETES EREDMÉNYEK ALAPJÁN A TNF-ALFA INHIBITOROKHOZ KÉPEST FOKOZOTT A MAJOR KARDIOVASZKULÁRIS NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK ÉS A MALIGNITÁSOK (KIVÉVE NEM MELANÓMÁS BŐRRÁK) KOCKÁZATA

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

Az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyeztetve a Pfizer Europe MA EEIG a következőkről szeretné tájékoztatni Önt:

Összefoglalás

- Egy rheumatoid artritiszben szenvedő betegek körében végzett, befejezett klinikai vizsgálat (A3921133) előzetes adatai alapján a major kardiovaszkuláris nemkívánatos események (MACE) és a rosszindulatú daganatok (a nem melanómás bőrrák (NMSC kivételével)) kockázata magasabb a tofacitinib kezelt betegeknél a TNF-alfa inhibitorral kezelt betegekkel összehasonlítva.
- Folyamatosan mérlegelje a tofacitinib előnyeit és kockázatait, amikor arról dönt, felírja-e vagy folytatja-e a gyógyszerrel végzett kezelést a betegeinél. Kövesse továbbra is a tofacitinib kísérőirataiban lévő javaslatokat.
- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy nem szabad abbahagyniuk a tofacitinib szedését anélkül, hogy előbb megbeszélték volna a kezelőorvosukkal, illetve, hogy beszéljenek a kezelőorvosukkal, ha kérdéseik vagy aggályaik vannak.
- Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) tovább elemzi az A3921133 vizsgálat adatait, és mérlegeli, hogy szükséges-e a tofacitinib kísérőiratainak módosítása. A végleges következtetéseket és ajánlásokat az értékelés lezárultával fogják kommunikálni.

Háttérinformációk a biztonsági aggályról

A tofacitinib egy JAK-inhibitor, mely az alábbi indikációkban adható:

- közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid artritisszel (RA) vagy aktív artritis psoriaticával (PsA) élő felnőtt betegek, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre.
- közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosával (UC) élő felnőtt betegek, akik nem megfelelően reagálnak, akiknél megszűnik a válasz, vagy akik intoleránsak a hagyományos terápiára vagy egy biológiai gyógyszerre.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

A hosszú távú gyógyszerbiztonsági, A3921133-as vizsgálat reumatoid arthritiszes betegeknél

Az ORAL Surveillance (A3921133) egy nagy elemszámú (N=4362), randomizált aktív kontrollos klinikai vizsgálat, melynek célja a tofacitinib két, különböző dózist használó kezelésének (naponta kétszer 5 mg és naponta kétszer 10 mg) és a tumornekrózis faktor alfa (TNF-alfa) inhibitorokkal végzett kezelés biztonságosságának összehasonlítása. A vizsgálatba olyan 50 éves vagy idősebb reumatoid arthritiszes alanyokat vontak be, akik legalább egy kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkeztek (a protokoll meghatározása alapján: aktív dohányzás, magas vérnyomás, nagy denzitású lipoprotein [HDL] < 40 mg/dl, diabetes mellitus, koszorúér-betegség a kórtörténetben, korai koszorúér-betegség a családi kórtörténetben, extraarticularis reumatoid arthritisz); ezek némelyike egyben a malignitások ismert kockázati tényezője is.

A vizsgálat elsődleges végpontjaiként igazolt MACE-t és igazolt rosszindulatú daganatokat (kivéve NMSC) határoztak meg. A tanulmány eseményalapú vizsgálat, amely legalább 1500 beteg követését is megköveteli 3 éven keresztül. Az előzetesen meghatározott noninferioritási („nem rosszabb, mint”) kritériumok nem teljesültek ezeknél az elsődleges végpontoknál, és a klinikai vizsgálat nem bizonyította a tofacitinib noninferioritását TNF-alfa inhibitorokkal szemben. Az összefoglaló eredmények arra utalnak, hogy ezek a kockázatok fennállnak mindkét engedélyezett adagnál és adagolási rendben (5 mg naponta kétszer, valamint 10 mg naponta kétszer, utóbbi dózis csak colitis ulcerosánál engedélyezett). Az elsődleges elemzés során összesen 135 alanyál állapítottak meg igazolt MACE-t és 164 alanyál igazolt malignitást (kivéve NMSC). A leggyakrabban jelentett MACE a myocardialis infarctus volt. A leggyakrabban jelentett malignitás (kivéve NMSC) a tüdőrák volt. Valamennyi kezelési csoportban megfigyelhető volt, hogy azon alanyoknál, akiknél magasabb volt a MACE és malignitások ismert kockázati tényezőinek prevalenciája (pl. idősebb kor, dohányzás), több előforduló eseményt figyeltek meg.

Megítélt MACE*

	Tofacitinib Naponta kétszer 5 mg	Tofacitinib Naponta kétszer 10 mg**	Tofacitinib- dózisok összesítve	TNF-alfa inhibitorok
Alanyok összesített száma	1455	1456	2911	1451
Első eseményt tapasztaló alanyok száma a kockázati időszakban*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Személy-év	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
Incidenciaarány (IR) (95%-os CI) (alanyok száma az eseménnyel/100 személy-év)	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
Relatív házárd (HR) (95%-os CI) a tofacitinib vs. TNF-alfa inhibitorok	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

(*) Cox-féle arányos házárd modell alapján

(**) A naponta kétszer 10 mg kezelési csoportba beletartoztak azok a betegek, akik 2019 februárjában a vizsgálat módosítása következtében átváltottak naponta kétszer 10 mg-ról naponta kétszer 5 mg-ra.

(***) A kockázati időszak a kezelés kezdetétől az utolsó dózis után még 60 napig tartott.

(****) Az összevont tofacitinib-dózisok esetében nem teljesült a noninferioritási kritériumnak való megfelelés a TNF-alfa inhibitorokkal történt elsődleges összehasonlításban, mivel a 95%-os CI felső határa meghaladta az előzetesen meghatározott 1,8-as noninferioritási kritériumot; azaz $1,94 > 1,8$.

Megítélt malignitások, kivéve NMSC*

	Tofacitinib Naponta kétszer 5 mg	Tofacitinib Naponta kétszer 10 mg**	Tofacitinib- dózisok összesítve	TNF alfa inhibitorok
Alanyok összesített száma	1455	1456	2911	1451
Első eseményt tapasztaló alanyok száma a kockázati időszakban*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Személy-év	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
Incidenciaarány (IR) (95%-os CI) (alanyok száma az eseménnyel/100 személy-év)	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
Relatív házárd (HR) (95%-os CI) a tofacitinib vs. TNF-alfa inhibitorok	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(*) Cox-féle arányos házárd modell alapján

(**) A naponta kétszer 10 mg kezelési csoportba beletartoztak azok a betegek, akik 2019 februárjában a vizsgálat módosítása következtében átváltottak naponta kétszer 10 mg-ról naponta kétszer 5 mg-ra.

(***) A kockázati időszakra beletartozott minden lehetséges utánkövetés, függetlenül a kezelési expozíciótól.

(****) Az összevont tofacitinib-dózisok esetében nem teljesült a noninferioritási kritériumnak való megfelelés a TNF-alfa inhibitorokkal történt elsődleges összehasonlításban, mivel a 95%-os CI felső határa meghaladta az előzetesen meghatározott 1,8-as noninferioritási kritériumot; azaz $2,09 > 1,8$.

Az EMA tovább elemzi az A3921133 vizsgálat adatait, illetve hogy szükséges-e ennek következtében a tofacitinib kísérőiratait módosítani. A végleges következtetéseket és ajánlásokat az értékelés lezárultával fogják kommunikálni.

FELHÍVÁS JELENTÉSTÉTELRE

Felhívjuk az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy továbbra is jelentsék be a Xeljanz ▼ esetében tapasztalt, feltételezett mellékhatásokat a nemzeti spontán bejelentőrendszernek megfelelően.

Kérjük, hogy jelentsék a tudomásukra jutó feltételezett mellékhatásokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI) a jogszabályi kötelezettségnek megfelelően.

A mellékhatások az OGYÉI felé az alábbi módokon jelenthetők be:

1. On-line bejelentőlapon Az on-line bejelentőlap elektronikusan kitölthető, és egy kattintással egyszerűen továbbítható az OGYÉI részére.	2. Letölthető bejelentőlapon https://www.ogyei.gov.hu/egeszsegugyi_szakemberek A bejelentőlap elektronikusan vagy kinyomtatás után kézzel is kitölthető, és az OGYÉI részére e-mailben, faxon vagy postai úton
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

https://www.ogyei.gov.hu/on_line_mellekhatas_jelentes_egeszsegugyi_szakembereknek

küldhető vissza az alábbi elérhetőségek valamelyikére:
E-mail: adr.box@ogyei.gov.hu Fax: +36-1-886-9472
Levelezési cím: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Budapest, Pf. 450.

A gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokat a Pfizer Kft.-nek is jelentheti az alábbi elérhetőségeken:

Cím: 1123 Budapest, Alkotás utca 53.
Telefon: +36-1-488-3730
+36-30-383-8906
E-mail: HUN.AEReporting@pfizer.com

A mellékhatás-bejelentését csak egy helyre juttassa el, vagy az OGYÉI-nek vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez!

A Xeljanz (tofacitinib) alkalmazásával kapcsolatban további információért kérjük, keresse a Pfizer Orvosi Információs Szolgálatát az alábbi elérhetőségek bármelyikén:

e-mail-ben: medinfo.hungary@pfizer.com
postai úton: 1123, Budapest Alkotás u. 53.
telefonon: +36-1-488-3783
faxon: +36-1-488-3738

A Pfizer Kft. (1123 Budapest, Alkotás u. 53.) tiszteletben tartja és védi az Ön személyes adatait, amelyeket az Önnel való együttműködés és kapcsolattartás, illetve jogos érdekünk érvényre juttatása céljából használunk. Kapcsolattartási adatokat, szakmai jellegű adatokat (pl. munkahelyre, szakterületre vonatkozó információk) gyűjtünk és kezelünk, melyek részben az érintettektől, részben nyilvános forrásból származnak, így különösen honlapokról (adatkezelési jogalap: GDPR 6. cikk (1) bekezdés a), b) és f) pontok). Ön bármikor tiltakozhat személyes adatai kezelése ellen, mely esetben kérheti, hogy tovább ne kezeljük személyes adatait. További információért kérjük, tekintse meg teljes adatkezelési tájékoztatónkat: <https://privacycenter.pfizer.com/hu/hcp>

Kérjük, további információkért olvassa el a Xeljanz alkalmazási előírását, amely a következő hivatkozásról érhető el: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_hu.pdf

Tisztelettel:



Dr. Fabó Tibor
orvosigazgató
Pfizer Kft.