

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

2021. július 6.

▼ XELJANZ (TOFACITINIB): 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

- Az A3921133 számú lezárt klinikai vizsgálatban olyan 50 éves vagy annál idősebb rheumatoid arthritis-es (RA-s) betegek körében, akiknél legalább egy további cardiovascularis kockázati tényező fennáll, a myocardialis infarctus fokozott előfordulását figyelték meg a tofacitinib kezelt betegeknél a TNF-alfa-inhibitorokkal kezelt betegekkel összehasonlítva.
- A vizsgálatban a TNF-alfa-inhibitorokat használókkal összehasonlítva a rosszindulatú elváltozások (a nem melanómás bőrrák (NMSC kivételével)), különösen a tüdőrák és a lymphoma fokozott előfordulását is megfigyelték a tofacitinib használók csoportjában.
- 65 év feletti betegeknél, továbbá olyan betegeknél, akik jelenleg dohányoznak vagy korábban dohányoztak, egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél, valamint akiknél a rosszindulatú elváltozások egyéb kockázati tényezői fennállnak, a tofacitinib kizárólag akkor használható, ha más megfelelő kezelési alternatíva nem áll rendelkezésre.
- A készítményt felíróknak ismertetniük kell a betegekkal a XELJANZ használatával összefüggő kockázatokat, köztük a myocardialis infarctus, a tüdőrák és a lymphoma kockázatát.

A biztonsági aggály háttere

A tofacitinib egy JAK-inhibitor, és

- A közép súlyos–súlyos rheumatoid arthritis (RA) vagy aktív arthritis psoriatica (PsA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus szerre.

▼ 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 középsúlyos–súlyos aktív colitis ulcerosa (CU) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak, akiknél megszűnik a válasz vagy akik intoleránsak a hagyományos terápiára vagy egy biológiai szerre.

2021. márciusában az egészségügyi szakembereket írásban tájékoztatták arról, hogy az A3921133 számú lezárt klinikai vizsgálat adatai szerint az 50 évesnél idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező RA-s betegek körében magasabb a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE) és (a nem melanóma típusú bőrrák, NMSC kivételével) a rosszindulatú elváltozások kockázata a tofacitinib kezelt betegeknél mint a TNF-alfa-inhibitorokkal kezelt betegeknél.

Miután az EMA véglegesítette ezen adatok felülvizsgálati eljárását, ajánlások bevezetésére került sor a fenti „összefoglalás” alapján. Ennek megfelelően sor kerül a Xeljanz terméktájékoztatójának és az egészségügyi szakembereknek, illetve betegeknél szóló oktatóanyagoknak a frissítésére.

Az RA-s betegek körében végzett A3921133 számú, hosszú távú biztonságossági vizsgálat

Az ORAL Surveillance (A3921133) vizsgálat egy nagy elemszámú (N = 4362), randomizált, aktív kontrollos klinikai vizsgálat a tofacitinib két dózisa (napi kétszer 5 mg és napi kétszer 10 mg) biztonságosságának az értékelésére tumornekrozisfaktor-alfa-gátlóval (TNF-alfa-inhibitor) összehasonlításban, melyet olyan 50 éves vagy annál idősebb RA-s betegek körében végeztek, akiknél legalább egy további cardiovascularis kockázati tényező fennáll (a vizsgálati tervben szereplő meghatározás szerint: aktív dohányzás, magas vérnyomás, nagy sűrűségű lipoprotein [HDL] < 40 mg/dl, diabetes mellitus, koszorúér-betegség az anamnézisben, korai koszorúér-betegség a családi anamnézisben, RA extraarticularis érintettséggel), ezen tényezők némelyike rosszindulatú elváltozások ismert kockázati tényezője is.

A vizsgálat együttes elsődleges végpontjai az igazolt MACE és az igazolt rosszindulatú elváltozások (az NMSC kivételével) voltak. A vizsgálat eseményalapú vizsgálat volt, amelyhez legalább 1500 beteg követésére volt szükség 3 éven át. Az előre meghatározott együttes elsődleges végpontok non-inferioritási kritériumait nem sikerült elérni: a klinikai vizsgálat nem bizonyította, hogy a tofacitinib non-inferior („nem rosszabb mint”) a TNF-alfa-inhibitorok. Az eredmények alapján ezek a kockázatok mindkét dózis/adagolási rend (napi kétszer 5 mg és napi kétszer 10 mg, utóbbi csak a CU esetében engedélyezett) kapcsán fennállnak.

MACE (beleértve a myocardialis infarctust)

A nem halálos myocardialis infarctus előfordulásának növekedését figyelték meg a tofacitinib használata mellett a TNF-alfa-inhibitorokkal összehasonlításban.

A MACE és a myocardialis infarctus előfordulási gyakorisága és kockázati aránya

	Tofacitinib 5 mg napi kétszer	Tofacitinib 10 mg napi kétszer^a	Összes tofacitinib^b	TNF-inhibitor
MACE^c				
IR (95% CI) 100 betegévenként	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)	

Halálos MI^c				
IR (95% CI) 100 betegévenként	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)	
Nem halálos MI^c				
IR (95% CI) 100 betegévenként	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 A napi kétszer 10 mg tofacitinib kezelési csoport olyan betegek adatait is tartalmazza, akiknek az adagolási rendjét a vizsgálati terv módosítása miatt napi kétszer 10 mg tofacitinibról napi kétszer 5 mg tofacitinibre módosították.

^b A napi kétszer 5 mg tofacitinib és a napi kétszer 10 mg tofacitinib csoport együtt.

^c A kezelés során, illetve a kezelés megszakítását követő 60 napon belül bekövetkező események alapján.

Rövidítések: MACE = súlyos nemkívánatos cardiovascularis esemény; MI = myocardialis infarctus; TNF = tumornekrózis-faktor, IR = incidencia ráta; HR = kockázati arány (relatív hazard); CI = konfidencia-intervallum; Inf = végtelen

Többváltozós Cox-modell és visszafelé haladó kiválasztás segítségével a következő prediktív faktorokat sikerült azonosítani a (halálos és nem halálos) MI vonatkozásában: életkor ≥ 65 év, férfi nem, aktív vagy múltbéli dohányzás, diabetes az anamnézisben, koszorúér-betegség az anamnézisben (beleértve a myocardialis infarctust, a koszorúér-betegséget, a stabil angina pectorist vagy a koszorúér-beavatkozásokat).

Rosszindulatú elváltozások az NMSC kivételével (beleértve a tüdőrákot és a lymphomát)

A rosszindulatú elváltozások (az NMSC kivételével), különösen a tüdőrák és a lymphoma fokozott előfordulását is megfigyelték a tofacitinibbel kezelt betegeknél a TNF-alfa-inhibitorokkal összehasonlításban.

A rosszindulatú elváltozások (kivéve NMSC) előfordulási gyakorisága és kockázati aránya^a

	Tofacitinib 5 mg napi kétszer	Tofacitinib 10 mg napi kétszer^b	Összes tofacitinib^c	TNF-inhibitor
Rosszindulatú elváltozások az NMSC kivételével				
IR (95% CI) 100 betegévenként	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)	
Tüdőrák				
IR (95% CI) 100 betegévenként	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)	
Lymphoma				

IR (95% CI) 100 betegévenként	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 A kezelés során, illetve a kezelés megszakítását követően a vizsgálat végéig bekövetkező események alapján.

^b A napi kétszer 10 mg tofacitinib kezelési csoport olyan betegek adatait is tartalmazza, akiknek az adagolási rendjét a vizsgálati terv módosítása miatt napi kétszer 10 mg tofacitinibról napi kétszer 5 mg tofacitinibre módosították.

^c A napi kétszer 5 mg tofacitinib és a napi kétszer 10 mg tofacitinib csoport együtt.

Rövidítések: NMSC = nem melanóma típusú bőrrák; TNF = tumornekrozis-faktor, IR = incidencia ráta; HR = kockázati arány (relatív hazard); CI = konfidencia-intervallum

Többváltozós Cox-modell és visszafelé haladó kiválasztás segítségével a következő prediktív faktorokat sikerült azonosítani a rosszindulatú elváltozások (kivéve NMSC) vonatkozásában: életkor ≥ 65 év és aktív vagy múltbéli dohányzás.

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

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.