

2021. gada 6. jūlijs

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Saskaņota Zāļu valsts aģentūrā

▼ Xeljanz (tofacitinib): Palielināts nozīmīgu nevēlamo kardiovaskulāro notikumu un ļaundabīgo audzēju risks, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF-alfa inhibitoru terapiju

Cienītais veselības aprūpes speciālist!

Pfizer Europe, vienojoties ar Eiropas Zāļu aģentūru (EZA) un Latvijas Zāļu valsts aģentūru, vēlas Jūs informēt par sekojošo:

Kopsavilkums

- **Pabeigtā klīniskajā pētījumā (A3921133) reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru novēroja lielāku saslimstību ar miokarda infarktu, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNF-alfa inhibitoru terapiju.**
- **Pētījums arī uzrādīja lielāku saslimstību ar ļaundabīgiem audzējiem (izņemot nemelanomas ādas vēzi [NMĀV]), it īpaši ar plaušu vēzi un limfomu, pacientiem, kuri lietoja tofacitinibu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja TNF-alfa inhibitorus.**
- **Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem; pacienti, kuri smēķē vai ir bijušie smēķētāji; pacienti ar citiem kardiovaskulārā riska faktoriem un pacienti ar citiem ļaundabīgo audzēju riska faktoriem tofacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas.**
- **Zāļu parakstītājiem ar pacientiem ir jāapspriež ar XELJANZ lietošanu saistītie riski, tajā skaitā par miokarda infarktu, plaušu vēzi un limfomu.**

Sīkāka informācija par drošuma apsvērumiem

Tofacitinibs ir JAK inhibitors un tas ir paredzēts, lai ārstētu

- pieaugušos pacientus ar vidēji smagu līdz smagu reimatoīdo artrītu (RA) vai pacientus ar aktīvu psoriātisko artrītu (PsA), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, vai kuriem ir nepanesība pret vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem;
- pieaugušos pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (ČK), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, atbildes reakcija ir zudusi vai ir standarta terapijas vai bioloģiskā līdzekļa nepanesība.

2021. gada martā veselības aprūpes speciālistiem tika nosūtīta vēstule, kas informēja, ka dati no pabeigtā klīniskā pētījuma (A3921133) par pacientiem ar RA vecumā no 50 gadiem un ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, kuri lietoja tofacitinibu, liecina par augstāku nozīmīgu nevēlamo kardiovaskulāro notikumu (NNKN) un ļaundabīgo audzēju (izņemot nemelanomas ādas vēža [NMĀV]) risku salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar TNF-alfa inhibitoriem.

EZA ir pabeigusi šo datu pārskata procedūru, un ir apstiprinātas rekomendācijas, kuras norādītas iepriekš minētajā kopsavilkumā. Xeljanz zāļu informācija un izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem tiks attiecīgi atjaunināti.

Ilgtermiņa drošuma pētījums A3921133 pacientiem ar RA

Pētījums *ORAL Surveillance* (A3921133) bija liels (N=4362) randomizēts aktīvi kontrolēts klīniskais pētījums, lai izvērtētu divu tofacitiniba devu (5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā) drošumu salīdzinājumā ar audzēja nekrozes faktora alfa inhibitoru (TNF-alfa inhibitori) pētāmajām personām ar RA vecumā no 50 gadiem un ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru (protokolā definēts kā pašreizējs cigarešu smēķētājs, augsts asinsspiediens, augsta blīvuma lipoproteīns [ABL] <40 mg/dl, cukura diabēts, koronāro artēriju slimība anamnēzē, priekšlaicīga koronārā sirds slimība ģimenes anamnēzē, ekstraartikulāra RA slimība), no kuriem daži ir arī zināmi ļaundabīgu audzēju riska faktori.

Šī pētījuma papildu primārie mērķa kritēriji bija izvērtētie NNKN un izvērtētie ļaundabīgie audzēji (izņemot NMĀV). Pētījums bija notikumos balstīts pētījums, kas prasa arī vismaz 1500 pacientu turpmāku novērošanu 3 gadus. Papildu primārajiem mērķa kritērijiem iepriekš noteiktie neinferioritātes (“nav sliktāks”) kritēriji netika sasniegti un klīniskais pētījums nespēja pierādīt, ka tofacitinibs nav sliktāks par TNF alfa inhibitoriem. Rezultāti liecina, ka šie riski ir saistīti ar abām apstiprinātajām devām/devu režīmiem (5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā, kas ir apstiprināts tikai lietošanai ČK terapijai).

NNKN (tajā skaitā miokarda infarkts)

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu, novēroja lielāku neletāla miokarda infarkta gadījumu skaitu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma TNF-alfa inhibitoru terapiju.

NNKN un miokarda infarkta saslimstības biežums un riska attiecība

	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā ^a	Visa tofacitiniba grupa ^b	TNF inhibitors
NNKN^c				
SB (95% TI) uz 100 PG	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
RA (95% TI), salīdzinājumā ar TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Letāls MI^c				
SB (95% TI) uz 100 PG	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
RA (95% TI), salīdzinājumā ar TNFi	0,00 (0,00; bezg.)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Neletāls MI^c				
SB (95% TI) uz 100 PG	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
RA (95% TI), salīdzinājumā ar TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Terapijas grupa, kas saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, ietvēra datus no pacientiem, kuri pārgāja no tofacitiniba lietošanas pa 10 mg divas reizes dienā uz tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā pētījuma izmaiņu dēļ.

^b Apvienotā grupa, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā un tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā.

^c Pamatojoties uz notikumiem, kas notika, saņemot ārstēšanu, vai 60 dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Saīsinājumi: NNKN = nozīmīgi nevēlamie kardiovaskulārie notikumi, MI = miokarda infarkts, TNF = tumora nekrozes faktors, SB = saslimstības biežums, RA = riska attiecība (*hazard ratio*), TI = ticamības intervāls, PG = pacientgadi, bezg. = bezgalība

Izmantojot daudzdimensiju Koksa analīzes modeli ar atpakaļejošo atlasu, tika identificēti turpmāki prognostiski faktori MI (letāla un neletāla) attīstībai: vecums $\geq$ 65 gadi, vīrieši, pašreizējie vai

bijušie smēķētāji, diabēts anamnēzē, koronāro artēriju slimība anamnēzē (kas iekļauj miokarda infarktu, koronāro sirds slimību, stabilu stenokardiju vai koronāro artēriju procedūras).

Laundabīgi audzēji, izņemot NMĀV (tajā skaitā plaušu vēzis un limfoma)

Pacientiem, kuri tika ārstēti var tofacitinibu, novēroja lielāku ļaundabīgo audzēju (izņemot NMĀV) gadījumu skaitu, it īpaši plaušu vēzi un limfomu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma TNF inhibitoru terapiju.

Ļaundabīgu audzēju (izņemot NMĀV) saslimstības biežums un riska attiecība^a

	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā ^b	Visa tofacitiniba grupa ^c	TNF inhibitors
Ļaundabīgie audzēji (izņemot NMĀV)				
SB (95% TI) uz 100 PG	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
RA (95% TI), salīdzinājumā ar TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Plaušu vēzis				
SB (95% TI) uz 100 PG	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
RA (95% TI), salīdzinājumā ar TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Limfoma				
SB (95% TI) uz 100 PG	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
RA (95% TI), salīdzinājumā ar TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Pamatojoties uz notikumiem, kas notika ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz pētījuma beigām.

^b Terapijas grupa, kas saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, ietvēra datus no pacientiem, kuri pārgāja no tofacitiniba 10 mg divas reizes dienā uz tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā pētījuma izmaiņu dēļ.

^c Apvienotā grupa, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā un tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā.

Saīsinājumi: NMĀV = nemelanomas ādas vēzis, TNF = tumora nekrozes faktors, SB = saslimstības biežums (*incidence rate*), RA = riska attiecība (*hazard ratio*), TI = ticamības intervāls, PG = pacientgadi

Veicot daudzdimensiju Koksas modeļa analīzi ar atpakaļejošo atlasī, tika identificēti šādi prognostiskie faktori ļaundabīgo audzēju (izņemot NMĀV) attīstībai: vecums ≥ 65 un pašreizējie vai bijušie smēķētāji.

Ziņošana par blakusparādībām

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci” un izvēloties “Ziņo par zāļu blaknēm”, un “Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa”. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka kontaktinformācija

Papildu informācijas iegūšanai, lūdzu, sazinieties ar Pfizer Luxembourg SARL filiāli Latvijā, Matrožu iela 15A, Rīga, LV-1048, tālrunis +371 67035775.

Papildu informācija

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Ar cieņu,



Gatis Reiters
Medicīniskais vadītājs
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā



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