

2021. gada 24. marts

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Saskaņota Zāļu valsts aģentūrā

▼ Xeljanz (tofacitinib): Sākotnējie klīniskā pētījuma rezultāti par nozīmīgu nevēlamo kardiovaskulāro notikumu un ļaundabīgo audzēju (izņemot NMĀV) risku, 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

- **Sākotnējie dati par pabeigtu klīnisko pētījumu reimatoīdā artrīta pacientiem (A3921133) liecina, ka, lietojot tofacitinibu, ir lielāks nozīmīgu nevēlamo kardiovaskulāro notikumu (NNKN) risks un ļaundabīgu audzēju (izņemot nemelanomas ādas vēzi (NMĀV)) risks, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar TNF-alfa inhibitoriem.**
- **Pieņemot lēmumu par zāļu parakstīšanu un lietošanas turpināšanu pacientiem, ņemiet vērā tofacitiniba lietošanas ieguvumu un riskus. Turpiniet ievērot tofacitiniba zāļu aprakstā minētos ieteikumus.**
- **Iesakiet pacientiem nepārtraukt tofacitiniba lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar veselības aprūpes speciālistu, un iesakiet sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja viņiem ir kādi jautājumi vai bažas.**
- **EZA turpina veikt pētījuma A3921133 datu un to iespējamās ietekmes uz tofacitiniba zāļu aprakstu izvērtēšanu, un noslēguma secinājumi un ieteikumi tiks paziņoti, tiklīdz izvērtēšana būs pabeigta.**

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.

Ilgtermiņa drošuma pētījums A3921133 pacientiem ar RA

Pētījums *ORAL Surveillance* (A3921133) ir 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 reimatoīdā artrīta slimība), no kuriem daži ir zināmi ļaundabīgu audzēju riska faktori.

Šī pētījuma papildu primārie mērķa kritēriji bija izvērtētie NNKN un izvērtētie ļaundabīgie audzēji (izņemot NMĀV). Pētījums ir 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).

Primārā analīze iekļāva 135 pētāmās personas ar izvērtētiem NNKN un 164 pētāmās personas ar izvērtētiem ļaundabīgiem audzējiem (izņemot NMĀV). Visbiežāk ziņotais NNKN bija miokarda infarkts. Visbiežāk ziņotais ļaundabīgais audzējs (izņemot NMĀV) bija plaušu vēzis. Pētāmo personu grupā ar lielāku zināmu NNKN un ļaundabīgu audzēju riska faktoru (piemēram, vecums, smēķēšana) sastopamību, notikumi tika novēroti biežāk visās terapijas grupās.

Izvērtētie NNKN*

	Tofacitinibs 5 mg 2 reizes dienā	Tofacitinibs 10 mg 2 reizes dienā**	Tofacitiniba devas kopā	TNF alfa infibitori
Pētāmo personu skaits kopā	1455	1456	2911	1451
Pētāmo personu skaits ar pirmo notikumu riska periodā*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Cilvēkgadi	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
Notikumu biežums (NB) (95% TI) (personu skaits ar notikumu/100 cilvēkgadi)	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) tofacitinibam salīdzinājumā ar TNF alfa inhibitoriem	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Pēc Koksas (Cox) proporcionālo draudu modeļa

(**) Terapijas grupa ar devu 10 mg 2 reizes dienā iekļauj pacientus, kuri pārgāja no terapijas 10 mg 2 reizes dienā uz terapiju 5 mg 2 reizes dienā saskaņā ar izmaiņām pētījumā 2019. gada februārī.

(***) Riska periods bija no terapijas sākuma līdz 60 dienām pēc pēdējās devas.

(****) Neinferioritātes (“nav sliktāks”) kritēriji netika sasniegti apvienotajām tofacitiniba devām salīdzinājumā ar TNFi, jo 95% TI augšējā robeža pārsniedza iepriekš noteikto neinferioritātes (“nav sliktāks”) kritēriju 1,8; tas ir, 1,94 > 1,8.

Izvērtētie ļaundabīgie audzēji, izņemot NMĀV*

	Tofacitinibs 5 mg 2 reizes dienā	Tofacitinibs 10 mg 2 reizes dienā**	Tofacitiniba devas kopā	TNF alfa inhibitori
Pētāmo personu skaits kopā	1455	1456	2911	1451
Pētāmo personu skaits ar pirmo notikumu riska periodā*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Cilvēkgadi	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30

	Tofacitinibs 5 mg 2 reizes dienā	Tofacitinibs 10 mg 2 reizes dienā**	Tofacitiniba devas kopā	TNF alfa inhibitori
NB (95% TI) (personu skaits ar notikumu/100 cilvēkgadi)	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) tofacitinibam salīdzinājumā ar TNF alfa inhibitoriem	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Pēc Koksas (Cox) proporcionālo draudu modeļa

(**) Terapijas grupa ar devu 10 mg 2 reizes dienā iekļauj pacientus, kuri pārgāja no terapijas 10 mg 2 reizes dienā uz terapiju 5 mg 2 reizes dienā saskaņā ar izmaiņām pētījumā 2019. gada februārī..

(***) Riska periods iekļāva visu pieejamo novērošanu neatkarīgi no terapijas saņemšanas.

(****) Neinferioritātes (“nav sliktāks”) kritēriji netika sasniegti apvienotajām tofacitiniba devām salīdzinājumā ar TNFi, jo 95% TI augšējā robeža pārsniedza iepriekš noteikto neinferioritātes (“nav sliktāks”) kritēriju 1,8; tas ir, 2,09 > 1,8.

EZA turpina veikt pētījuma A3921133 datu un to iespējamo ietekmi uz tofacitiniba produktu informāciju izvērtēšanu. Noslēguma secinājumi un ieteikumi tiks paziņoti, tiklīdz izvērtēšana būs pabeigta.

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.

Par novērotajām blakusparādībām Jūs varat ziņot arī Pfizer uz e-pastu:

LVA.AEReporting@pfizer.com.

▼ 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