



24. mars 2021

▼ Xeljanz (tofacitinib): Upphaflegar niðurstöður klínískra rannsókna varðandi aukna hættu á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (MACE) og illkynja sjúkdómum (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, NMSC) við notkun tofacitinibs, borið saman við meðferð með TNF-alfa hemlum

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun vill Pfizer Europe MA EEIG hér með upplýsa um eftirfarandi:

Samantekt

- **Bráðabirgðagögn úr klínískri rannsókn (A3921133) sem er lokið, hjá sjúklingum með iktsýki, benda til aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum og illkynja sjúkdómum (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli) við notkun tofacitinibs borið saman við meðferð með TNF-alfa hemlum.**
- **Halda á áfram að hafa í huga ávinning og áhættu af notkun tofacitinibs þegar ákveðið er hvort ávísa eigi lyfinu til nýrra sjúklinga eða halda áfram meðferð hjá sjúklingum sem þegar fá lyfið. Áfram á að fylgja ráðleggingum í upplýsingum um tofacitinib.**
- **Ráðleggja á sjúklingum að hætta ekki að taka tofacitinib nema bera það fyrst undir lækninn og ræða við hann ef spurningar eða áhyggjur vakna.**
- **Frekara mat á gögnum úr A3921133-rannsókninni og hugsanlegum áhrifum þeirra á upplýsingar um tofacitinib stendur yfir hjá Lyfjastofnun Evrópu og verður tilkynnt um endanlegar ályktanir og ráðleggingar um leið og því mati lýkur.**

Bakgrunnsupplýsingar um öryggisþáttinn

Tofacitinib er JAK-hemill og er ætlað til

- meðferðar við miðlungi alvarlegri eða alvarlegri virkri iktsýki eða virkri sóragigt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel eða hafa óþol fyrir einu eða fleirum sjúkdómstempri gigtarlyfjum.
- meðferðar við miðlungi alvarlegri eða alvarlegri virkri sáraristilbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel, eru hættir að svara eða hafa óþol fyrir annaðhvort hefðbundinni meðferð eða líffræðilegu lyfi.

Langtímarannsókn á öryggi hjá sjúklingum með iktsýki (A3921133)

ORAL Surveillance rannsóknin (A3921133) var umfangsmikil (N=4.362) slembiröðuð rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem gerð var til að meta öryggi við notkun tofacitinibs í tveimur mismunandi skömmtum (5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag), borið saman við notkun TNF-alfa hemils (tumor necrosis factor alpha inhibitor) hjá einstaklingum með iktsýki sem voru 50 ára eða eldri og voru með a.m.k. einn annan áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma (skilgreint í rannsóknaráætlun sem núverandi sígarettureykingar, hár blóðþrýstingur, blóðgildi háþéttnilípópróteins [HDL] <40 mg/dl, sykursýki, saga um kransæðasjúkdóm, fjölskyldusaga um ótímabæran kransæðasjúkdóm, iktsýki utan liða), sem sumir eru einnig þekktir áhættuþættir fyrir illkynja sjúkdóma.

Sameiginlegir aðalendapunktur þessarar rannsóknar voru metin alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE) og metin tilvik illkynja sjúkdóms (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, NMSC). Styrkur rannsóknarinnar byggist á fjölda tilvika (event-powered) og krafðist þess að fylgja þurfti a.m.k. 1.500 sjúklingum eftir í 3 ár. Ekki náðist að uppfylla fyrirfram skilgreind skilyrði fyrir því að lyfið sem var til athugunar væri ekki síðra en samanburðarlyfið hvað þessa sameiginlegu aðalendapunkta varðar og klíníska rannsóknin náði því ekki að sýna fram á að tofacitinib væri ekki síðri kostur en TNF-alfa hemlar. Niðurstöður benda til þess að þessi áhætta tengist báðum samþykktum skömmtunaráætlunum (5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag, sem er eingöngu samþykkt til notkunar við sáraristilbólgu).

Í frumgreiningunni voru notuð gögn frá 135 einstaklingum með metin alvarleg hjarta- og æðaatvik og frá 164 einstaklingum með metin tilvik illkynja sjúkdóms (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli). Það alvarlega hjarta- og æðaatvik sem oftast var tilkynnt um var hjartadrep. Sá illkynja sjúkdómur (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli) sem oftast var tilkynnt um var lungnakrabbamein. Meðal einstaklinga þar sem þekktir áhættuþættir fyrir alvarlegum hjarta- og æðaatvikum og illkynja sjúkdóma voru algengari (t.d. hærri aldur, reykingar) sáust fleiri tilvik í öllum meðferðarhópum.

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag**	Tofacitinib allir skammtar	TNF-alfa hemlar
Heildarfjöldi einstaklinga	1455	1456	2911	1451
Fjöldi einstaklinga með fyrsta tilvik á áhættutímabilinu*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Mannár	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
Tíðni (95% öryggismörk) (fjöldi einstaklinga með tilvik /100 mannr)	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) fyrir tofacitinib borið saman við TNF-alfa hemla	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu

(**) Í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag voru meðal annars sjúklingar þar sem skipt var um meðferð úr 10 mg tvisvar á dag í 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga á rannsókninni í febrúar 2019.

(***) Áhættutímabilið var frá upphafi meðferðar þar til 60 dögum eftir síðasta skammt.

(****) Skilyrði fyrir því að lyfið væri ekki síðra en samanburðarlyfið voru ekki uppfyllt varðandi aðalsamanburðinn, þar sem allir skammtar af tofacitinibi voru bornir saman við TNF-alfa hemla, þar sem efri mörk 95% öryggismarka voru hærri en fyrirfram skilgreint viðmið fyrir að lyfið væri ekki síðra, sem var 1,8, þ.e. 1,94 > 1,8.

Metin tilvik illkynja sjúkdóms (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, NMSC)*

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag**	Tofacitinib allir skammtar	TNF-alfa hemlar
Heildarfjöldi einstaklinga	1455	1456	2911	1451
Fjöldi einstaklinga með fyrsta tilvik á áhættutímabilinu*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Mannár	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
Tíðni (95% öryggismörk) (fjöldi einstaklinga með tilvik /100 mannr)	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) fyrir tofacitinib borið saman við TNF-alfa hemla	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu

(**) Í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag voru meðal annars sjúklingar þar sem skipt var um meðferð úr 10 mg tvisvar á dag í 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga á rannsókninni í febrúar 2019.

(***) Áhættutímabilið tók til allrar tiltækrar eftirfylgni, óháð útsetningu meðan á meðferð stóð.

(****) Skilyrði fyrir því að lyfið væri ekki síðra en samanburðarlyfið voru ekki uppfyllt varðandi aðalsamanburðinn, þar sem allir skammtar af tofacitinibi voru bornir saman við TNF-alfa hemla, þar sem efri mörk 95% öryggismarka voru hærri en fyrirfram skilgreint viðmið fyrir að lyfið væri ekki síðra, sem var 1,8, þ.e. 2,09 > 1,8.

Frekara mat á gögnum úr A3921133-rannsókninni og hugsanlegum áhrifum þeirra á upplýsingar um tofacitinib stendur yfir hjá Lyfjastofnun Evrópu. Tilkynnt verður um endanlegar ályktanir og ráðleggingar um leið og því mati lýkur.

Beiðni um aukaverkanatilkynningar

Heilbrigðisstarfsmenn eru minntir á að halda áfram að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist Xeljanz▼ til Lyfjastofnunar, samkvæmt leiðbeiningum á vefsíðum stofnunarinnar, www.lyfjastofnun.is.

<https://www.lyfjastofnun.is/lyf/lyfjagat/tilkynna-aukaverkun-lyfs/>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu.

Bréfið er sent gigtarlæknum, meltingarlæknum, ónæmislæknum og sjúkrahúsapótekum.

Viðtakendur bréfsins eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

Tengiliður fyrirtækisins

Ef frekari spurningar vakna eða viðbótarupplýsinga er óskað skal hafa samband við:

Netfang: Medical.Information@pfizer.com

Sími: +45 44 20 11 00

Virðingarfyllst,



Anne Bloch Thomsen, MD, PhD

Medicinsk Direktør

Pfizer ApS, Danmörk

Um vinnslu persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu upplýsinga er varða öryggi lyfja:

Í samræmi við lög nr. 90/2010 um persónuvernd og vinnslu persónuupplýsinga og of reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2016/679 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga o.fl., vill Icepharma, sem umboðsaðili markaðsleyfishafa, upplýsa um eftirfarandi varðandi vinnslu persónuupplýsinga:

Samkvæmt tilskipun Evrópusambandsins 2001/83/EC um lyf fyrir menn (grein 21a) kann markaðsleyfishafa að vera skylt að láta heilbrigðisstarfsmönnum í té upplýsingar er varðar öryggi lyfja (hér eftir nefnt „öryggisupplýsingar“) í samræmi við áætlun um áhættustjórnun fyrir lyfið sem samþykkt er af Lyfjastofnun Evrópu/Íslands. Áður en tilteknu fræðsluefni er dreift ber markaðsleyfishafa að leggja fram dreifingaráætlun fyrir lyfjafirvöld til skoðunar og samþykktar. Markaðsleyfishafa ber að halda skrá til staðfestingar því að samþykkt dreifing hafi átt sér stað og þarf slík skrá að vera tiltæk hjá markaðsleyfishafa sé eftir því óskað við úttekt eða eftirlit.

- Þannig að markaðsleyfishafi lyfja geti uppfyllt ofangreinda skyldur safnar Icepharma, sem umboðsaðili markaðsleyfishafa, persónuupplýsingum um viðtakendur fræðsluefnis og heldur skrá yfir viðtakendur. Dæmi um upplýsingar sem slík skrá inniheldur:
 - Auðkennisupplýsingar tilkynnanda, s.s. nafn viðtakanda.
 - Samskiptaupplýsingar tilkynnanda, s.s. netfang viðtakanda.
 - Starfstengdar upplýsingar ef tilkynnandi er heilbrigðisstarfsmaður, s.s. upplýsingar um vinnustað og sérgrein.

- Útsending og dreifing upplýsinga er varða öryggi lyfja grundvallast á lagaskyldu og hefur þann tilgang að tryggja að mikilvægar öryggisupplýsingar skili sér til heilbrigðisstarfsfólks og sjúklinga. Söfnun og vinnsla persónuupplýsinga um viðtakendur telst því nauðsynleg til að fullnægja ofangreindri lagaskyldu.
- Persónuupplýsingarnar sem safnast í tilgreindum tilgangi eru geymdar og varðveittar hjá Icepharma fyrir hönd markaðsleyfishafa sem telst ábyrgðaraðili persónuupplýsinganna.
- Persónuupplýsingarnar eru varðveittar á meðan það lyf sem öryggisupplýsingarnar varða er á markaði og svo lengi eftir það sem lög og reglur kveða á um. Upplýsingarnar eru hvergi gerðar opinberar.
- Persónuupplýsingunum kann að verða miðlað eða þær fluttar úr landi, þ.e. til viðtökulands sem veitir persónuupplýsingunum fullnægjandi vernd, sbr. öll lönd innan EES-svæðisins auk þeirra landa sem Persónuvernd hefur auglýst sem örugg þriðju lönd. Einnig er þó hugsanlegt að persónugreinanleg gögn verði flutt til landa utan EES-svæðisins, en það á eingöngu þegar vernd grundvallarréttinda skráðra einstaklinga eru tryggð og í samræmi við þau skilyrði og ráðstafanir sem mælt er fyrir um í 46. gr. almennu persónuverndarreglugerðarinnar. Í slíkum tilfellum mun Icepharma og markaðsleyfishafinn tryggja að viðeigandi öryggisráðstafanir verði viðhafðar og að aldrei séu fluttar meiri upplýsingar en nauðsynlegt er.

Vinnsla og meðferð persónuupplýsinga fer ætíð fram í samræmi við lög um persónuvernd. Frekari fyrirspurnum, er varða meðferð persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu fræðsluefnis, er unnt að beina á netfangið personuvernd@icepharma.is. Nánari upplýsingar um vinnslu og meðferð persónuupplýsinga og réttindi einstaklinga samkvæmt persónuverndarlöggjöfinni má finna á vefsíðu Icepharma: www.icepharma.is/personuverndarstefna.