



6. júlí 2021

▼ Xeljanz (tofacitinib): Aukin hættu á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum og illkynja sjúkdómum 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

- **Í klínískri rannsókn sem er lokið (A3921133), hjá sjúklingum með iktsýki, 50 ára eða eldri, með a.m.k. einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma, sást aukin tíðni hjartadreps við notkun tofacitinibs, borið saman við meðferð með TNF-alfa hemlum.**
- **Rannsóknin sýndi einnig aukna tíðni illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, einkum lungnakrabbameins og eitilkrabbameins, við notkun tofacitinibs, borið saman við meðferð með TNF-alfa hemlum.**
- **Eingöngu á að nota tofacitinib handa sjúklingum eldri en 65 ára, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt, sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdóma, ef engin önnur hentug meðferðarúrræði eru tiltæk.**
- **Læknar sem ávísa lyfinu eiga að ræða við sjúklinga um þá áhættu sem tengist notkun XELJANZ, þ.m.t. hættu á hjartadrepi, lungnakrabbameini og eitilkrabbameini.**

Bakgrunnsupplýsingar um öryggisþáttinn

Tofacitinib er JAK-hemill og er ætlað til meðferðar hjá:

- fullorðnum sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega iktsýki eða virka sóragigt, sem hafa ekki svarað nægilega vel eða hafa óþol fyrir einu eða fleirum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.
- fullorðnum sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega virka sáraristilbólgu, sem hafa ekki svarað nægilega vel, eru hættir að svara eða hafa óþol fyrir annaðhvort hefðbundinni meðferð eða líffræðilegu lyfi.

Í mars 2021 var heilbrigðisstarfsfólki send skrifleg tilkynning um að gögn úr klínískri rannsókn sem þá var lokið (A3921133) hjá sjúklingum með iktsýki, 50 ára eða eldri, með a.m.k. einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma, bentu til aukinnar 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.

Að lokinni yfirferð Lyfjastofnunar Evrópu yfir þessi gögn hafa verið samþykktar þær ráðleggingar sem fram koma í samantektinni hér fyrir ofan. Lyfjaupplýsingar Xeljanz, ásamt fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga, verða uppfærð til samræmis við það.

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 hjá einstaklingum með iktsýki sem voru 50 ára eða eldri og voru með a.m.k. einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma (skilgreint í rannsóknaráætlun sem núverandi sígarettureykingar, háþrýstingur, háþéttnilípóprótein [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 og metin tilvik illkynja sjúkdóms (fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli). 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 viðmið 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).

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þ.m.t. hjartadrep)

Hjartadrep sem ekki leiddi til dauða sást oftar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-alfa hemil.

Nýgengi- og áhættuhlutfall fyrir alvarleg hjarta- og æðaatvik og hjartadrep

| | Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag | Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^a | Allir sem fengu Tofacitinib ^b | TNF-hemill |
|--|-----------------------------------|---|---|-------------------|
| MACE^c | | | | |
| Tíðni (95% öryggismörk) á hver 100 sjúklingaár | 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) borið saman við TNF- hemil | 1,24 (0,81; 1,91) | 1,43 (0,94; 2,18) | 1,33 (0,91; 1,94) | |
| Banvænt hjartadrep^c | | | | |
| Tíðni (95% öryggismörk) á hver 100 sjúklingaár | 0,00 (0,00; 0,07) | 0,06 (0,01; 0,18) | 0,03 (0,01; 0,09) | 0,06 (0,01; 0,17) |
| Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) borið saman við TNF- hemil | 0,00 (0,00; Inf) | 1,03 (0,21; 5,11) | 0,50 (0,10; 2,49) | |
| Hjartadrep sem ekki var banvænt^c | | | | |
| Tíðni (95% öryggismörk) á hver 100 sjúklingaár | 0,37 (0,22; 0,57) | 0,33 (0,19; 0,53) | 0,35 (0,24; 0,48) | 0,16 (0,07; 0,31) |
| Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) borið saman við TNF- hemil | 2,32 (1,02; 5,30) | 2,08 (0,89; 4,86) | 2,20 (1,02; 4,75) | |

^a Í meðferðarhópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag voru tekin með gögn um sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga á rannsókninni.

^b Sameinuð gögn um þá sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og þá sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

^c Byggt á tilvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 60 daga eftir að meðferð var hætt.

Skammstafanir: MACE = alvarleg hjarta- og æðaatvik (major adverse cardiovascular events), TNF = æxlisdrepsþáttur, Inf = óendanlegt (infinity)

Eftirtaldir forspárþættir fyrir hjartadrep (banvænt eða ekki) voru greindir með margvíðu (multivariate) Cox-líkani með afturvirku vali (backward selection): aldur ≥ 65 ára, karlkyns, núverandi eða fyrrverandi reykingar, saga um sykursýki og saga um kransæðasjúkdóm (þ.m.t. hjartadrep, kransæðasjúkdómur, áreynsluhjartaöng eða aðgerðir á kransslagæðum).

Illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) (þ.m.t. lungnakrabbamein og eitilkrabbamein)

Illkynja sjúkdómar aðrir en NMSC, einkum lungnakrabbamein og eitilkrabbamein sáust oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF hemil.

Nýgengi- og áhættuhlutfall fyrir illkynja sjúkdóma aðra en NMSC^a

| | Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag | Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^b | Allir sem fengu Tofacitinib ^c | TNF-hemill |
|--|-----------------------------------|---|---|-------------------|
| Illkynja sjúkdómar aðrir en NMSC | | | | |
| Tíðni (95% öryggismörk) á hver 100 sjúklingaár | 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) borið saman við TNF-hemil | 1,47 (1,00; 2,18) | 1,48 (1,00; 2,19) | 1,48 (1,04; 2,09) | |
| Lungnakrabbamein | | | | |
| Tíðni (95% öryggismörk) á hver 100 sjúklingaár | 0,23 (0,12; 0,40) | 0,32 (0,18; 0,51) | 0,28 (0,19; 0,39) | 0,13 (0,05; 0,26) |
| Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) borið saman við TNF-hemil | 1,84 (0,74; 4,62) | 2,50 (1,04; 6,02) | 2,17 (0,95; 4,93) | |
| Eitilkrabbamein | | | | |
| Tíðni (95% öryggismörk) á hver 100 sjúklingaár | 0,07 (0,02; 0,18) | 0,11 (0,04; 0,24) | 0,09 (0,04; 0,17) | 0,02 (0,00; 0,10) |
| Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) borið saman við TNF-hemil | 3,99 (0,45; 35,70) | 6,24 (0,75; 51,86) | 5,09 (0,65; 39,78) | |

^a Byggt á tilvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða eftir að meðferð var hætt og þar til rannsókninni lauk.

^b Í meðferðarhópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag voru tekin með gögn um sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga á rannsókninni.

^c Sameinuð gögn um þá sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og þá sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Abbreviations: NMSC = húðkrabbamein annað en sortuæxli (non melanoma skin cancer), TNF = æxlisdrepsþáttur

Eftirtaldir forspárþættir fyrir illkynja sjúkdóma aðra en NMSC voru greindir með margvíðu (multivariate) Cox-líkani með afturvirkri vali (backward selection): aldur ≥ 65 ára og núverandi eða fyrrverandi reykingar.

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.

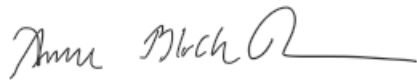
Tengiliður fyrirtækisins

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 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 persónuverndarlöggjöfni má finna á vefsíðu Icepharma: www.icepharma.is/personuverndarstefna.