

## NEPOSREDNO OBVESTILO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

### **Tofacitinib (Xeljanz ▼): povečano tveganje za pomembne srčno-žilne neželene učinke in maligne bolezni pri uporabi tofacitiniba v primerjavi z zaviralci TNF-alfa**

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas družba Pfizer obvešča o naslednjem:

#### **Povzetek**

- V zaključenem kliničnem preskušanju (A3921133) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), ki so bili stari 50 let ali več in so imeli vsaj en dodaten dejavnik srčno-žilnega tveganja, je bila opažena povečana incidenca miokardnega infarkta pri uporabi tofacitiniba v primerjavi z zaviralci TNF-alfa.
- Študija je pokazala tudi povečano incidenco malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka (NMSC – *Non-Melanoma Skin Cancer*)), zlasti pljučnega raka in limfoma, pri uporabi tofacitiniba v primerjavi z zaviralci TNF-alfa.
- Pri bolnikih, starejših od 65 let, pri trenutnih ali nekdanjih kadilcih, pri bolnikih z drugimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja in pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligno bolezen se tofacitinib sme uporabljati le, če ni na voljo drugih primernih možnosti zdravljenja.
- Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, se morajo z bolniki pogovoriti o tveganjih, povezanih z uporabo zdravila Xeljanz, vključno z miokardnim infarkt, pljučnim rakom in limfomom.

#### **Dodatne informacije glede varnosti**

Tofacitinib je zaviralec encimov JAK in je indiciran za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (RA) ali aktivnim psoriatičnim artritisom (PsA), ki so se nezadostno odzvali ali imajo intoleranco na enega ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil;
- odraslih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom (UK), ki so se nezadostno odzvali, so se prenehali odzivati ali so imeli intoleranco na običajno zdravljenje ali biološko zdravilo.

V marcu 2021 smo zdravstvenim delavcem poslali neposredno obvestilo, v katerem smo sporočili, da podatki iz zaključenega kliničnega preskušanja (A3921133) pri bolnikih z RA, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni, kažejo na večje tveganje za pomembne srčno-žilne neželene učinke (MACE - *Major Adverse Cardiovascular Events*) in maligne bolezni (z izjemo NMSC) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tofacitinibom, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z zaviralcem TNF-alfa.

Po zaključenem pregledu teh podatkov s strani EMA so bila sprejeta priporočila, kot je navedeno v povzetku tega obvestila. Informacije o zdravilu Xeljanz in izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in bolnike bodo ustrezno posodobljeni.

## Dolgoročna študija o varnosti zdravila A3921133 pri bolnikih z RA

Študija ORAL Surveillance (A3921133) je bilo obsežno (n = 4.362), randomizirano, z učinkovino nadzorovano klinično preskušanje za oceno varnosti tofacitiniba v dveh odmerkih (5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan) v primerjavi z zaviralcem TNF-alfa pri preskušancih z RA, ki so bili stari 50 let ali več in so imeli vsaj en dodatni srčno-žilni dejavnik tveganja (v protokolu opredeljeni kot trenutno kajenje cigaret, visok krvni tlak, lipoprotein visoke gostote [HDL – *High-Density Lipoprotein*] < 40 mg/dl, sladkorna bolezen, anamneza bolezni koronarnih arterij, družinska anamneza prezgodnje koronarne srčne bolezni, z RA povezane ekstraartikularne bolezni), med katerimi so tudi znani dejavniki tveganja za maligno bolezen.

Sočasna primarna opazovana dogodka v tej študiji sta bila potrjeni MACE in potrjene maligne bolezni (z izjemo NMSC). Študija je bila zasnovana tako, da so ji moč zagotavljali dogodki, zahtevala pa je tudi 3-letno spremljanje najmanj 1.500 bolnikov. Vnaprej opredeljeni kriteriji neinferiornosti za te sočasne primarne opazovane dogodke niso bili izpolnjeni in klinično preskušanje ni uspelo dokazati neinferiornosti tofacitiniba v primerjavi z zaviralci TNF-alfa (da »ni slabši od njih«). Rezultati kažejo, da so ta tveganja povezana z obema odobrenima odmerkoma/režimoma odmerjanja (5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan, ki je odobren le za zdravljenje ulceroznega kolitisa).

### MACE (vključno z miokardnim infarktom)

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tofacitinibom, so v primerjavi z zaviralcem TNF-alfa opazili povečanje pogostnosti miokardnega infarkta brez smrtnega izida.

### Stopnja incidence in razmerje ogroženosti za MACE in miokardni infarkt

	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan <sup>a</sup>	oba odmerka tofacitiniba <sup>b</sup>	zaviralec TNF-alfa
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95 % IZ) na 100 PY	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 % IZ) proti TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b>MI s smrtnim izidom<sup>c</sup></b>				
IR (95 % IZ) na 100 PY	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 % IZ) proti TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b>MI brez smrtnega izida<sup>c</sup></b>				
IR (95 % IZ) na 100 PY	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 % IZ) proti TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> Skupina zdravljenja s tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan vključuje podatke o bolnikih, ki so zaradi spremembe študije prešli z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan na tofacitinib 5 mg dvakrat na dan.

<sup>b</sup> Kombinirana odmerka tofacitinib 5 mg dvakrat na dan in tofacitinib 10 mg dvakrat na dan.

<sup>c</sup> Na podlagi dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem ali v 60 dneh po koncu zdravljenja.

Okrajšave: MACE = pomembni srčno-žilni neželeni učinki, MI = miokardni infarkt, TNF = tumorje nekrotizirajoči faktor, IR = stopnja incidence, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, PY = bolnikov let, Inf = neskončno

Naslednji napovedni dejavniki za razvoj MI (s smrtnim izidom in brez njega) so bili ugotovljeni z uporabo multivariatnega Coxovega modela s selekcijo nazaj (*multivariate Cox model with backward selection*): starost ≥ 65 let, moški spol, trenutno kajenje ali kajenje v preteklosti, anamneza sladkorne bolezni in anamneza bolezni koronarnih arterij (ki vključuje miokardni infarkt, koronarno srčno bolezen, stabilno angino pectoris ali posege na koronarnih arterijah).

## **Maligne bolezni z izjemo NMSC (vključno s pljučnim rakom in limfomom)**

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tofacitinibom, so v primerjavi z zaviralcem TNF-alfa opazili povečanje pogostnosti malignih bolezni z izjemo NMSC, zlasti pljučnega raka in limfoma.

### **Stopnja incidence in razmerje ogroženosti za maligne bolezni z izjemo NMSC<sup>a</sup>**

	<b>tofacitinib 5 mg dvakrat na dan</b>	<b>tofacitinib 10 mg dvakrat na dan<sup>b</sup></b>	<b>oba odmerka tofacitiniba<sup>c</sup></b>	<b>zaviralec TNF-alfa</b>
<b>Malige bolezni z izjemo NMSC</b>				
IR (95 % IZ) na 100 PY	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 % IZ) proti TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b>Pljučni rak</b>				
IR (95 % IZ) na 100 PY	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 % IZ) proti TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b>Limfom</b>				
IR (95 % IZ) na 100 PY	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 % IZ) proti TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Na podlagi dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem ali po končanem zdravljenju do zaključka študije.

<sup>b</sup> Skupina zdravljenja s tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan vključuje podatke o bolnikih, ki so zaradi spremembe študije prešli z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan na tofacitinib 5 mg dvakrat na dan.

<sup>c</sup> Kombinirana odmerka tofacitinib 5 mg dvakrat na dan in tofacitinib 10 mg dvakrat na dan.

Okrajšave: NMSC = nemelanomski kožni rak, TNF = tumorje nekrotizirajoči faktor, IR = stopnja incidence, HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, PY = bolnikov let

Naslednji napovedni dejavniki za razvoj malignih bolezni z izjemo NMSC so bili ugotovljeni z uporabo multivariatnega Coxovega modela s selekcijo nazaj (*multivariate Cox model with backward selection*): starost  $\geq 65$  let in trenutno kajenje ali kajenje v preteklosti.

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Xeljanz poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

### **Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom**

V primeru kakršnihkoli vprašanj ali potrebi po nadaljnjih informacijah o uporabi zdravila se prosimo obrnite na lokalni medicinski oddelek: Jure Dragoš, mag. farm., elektronski naslov: [SloveniaMedinfo@pfizer.com](mailto:SloveniaMedinfo@pfizer.com).

S spoštovanjem,

Tamas Koncz, MD, MSc, PhD  
Chief Medical Officer, I&I  
Pfizer Inc.

Jure Dragoš, mag. farm.  
Vodja medicinskih zadev poslovne enote  
Vnetne in imunsko pogojene bolezni Regija Adriatik