

## NEPOSREDNO OBVESTILO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

### **Tofacitinib (Xeljanz▼): začetni rezultati kliničnega preskušanja - povečano tveganje za pomembne srčno-žilne neželene učinke in maligne bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) 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**

- Preliminarni podatki iz zaključenega kliničnega preskušanja pri bolnikih z revmatoidnim artritismom (A3921133) kažejo na večje tveganje za pomembne srčno-žilne neželene učinke (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*) in maligne bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka (NMSC – *Non-Melanoma Skin Cancer*)) pri bolnikih, ki se zdravijo s tofacitinibom, v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (zaviralci TNF-alfa).
- Pri odločanju, ali boste bolnikom predpisali zdravilo oziroma nadaljevali zdravljenje z njim, upoštevajte koristi in tveganja tofacitiniba. Nadaljujte z upoštevanjem priporočil, ki so navedena v informacijah o zdravilu za tofacitinib.
- Bolnike opozorite, da ne smejo prenehati z jemanjem tofacitiniba, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, in da se morajo pogovoriti z njim, če imajo vprašanja ali pomisleke.
- Nadaljnja ocena podatkov iz študije A3921133 in njihovega možnega vpliva na informacije o zdravilu za tofacitinib, ki jo opravlja EMA, je trenutno v teku, končni zaključki in priporočila pa bodo sporočeni takoj, ko bo ocena zaključena.

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

Tofacitinib je zaviralec encimov JAK in je indiciran za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritismom (RA) ali aktivnim psoriatičnim artritismom (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.

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

Študija ORAL Surveillance (A3921133) je 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 boleznih 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 zasnovana tako, da ji moč zagotavljajo dogodki, zahteva pa 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 odmerkom/režimoma odmerjanja (5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan, ki je odobren le za zdravljenje ulceroznega kolitisa).

Primarne analize so vključevale 135 preskušancev s potrjenimi MACE in 164 preskušancev s potrjenimi malignimi boleznimi (z izjemo NMSC). Najpogosteje poročan MACE je bil miokardni infarkt. Najpogosteje poročana maligna bolezen (z izjemo NMSC) je bila pljučni rak. Pri preskušancih z večjo pogostostjo znanih dejavnikov tveganja za MACE in maligno bolezen (npr. višja starost, kajenje) so v vseh skupinah zdravljenja opazili pogostejše pojavljanje dogodkov.

#### *Potrjeni MACE\**

	<b>tofacitinib 5 mg dvakrat na dan</b>	<b>tofacitinib 10 mg dvakrat na dan**</b>	<b>kombinirana odmerka tofacitiniba</b>	<b>zaviralci TNF-alfa</b>
Skupno število preskušancev	1.455	1.456	2.911	1.451
Število preskušancev s prvim dogodkom v obdobju tveganja*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Oseb-let	5.166,32	4.871,96	10.038,28	5.045,27
Stopnja incidence (95 % IZ) (število preskušancev z dogodkom/100 oseb-let)	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) za tofacitinib v primerjavi z zaviralci TNF-alfa	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(\*) Na podlagi Coxovega modela sorazmerne ogroženosti.

(\*\*) Skupina, ki je prejela zdravljenje z odmerkom 10 mg dvakrat na dan, vključuje bolnike, ki so zaradi spremembe študije februarja 2019 prešli z odmerka 10 mg dvakrat na dan na odmerek 5 mg dvakrat na dan.

(\*\*\*) Obdobje tveganja je bilo od začetka zdravljenja do 60 dni po zadnjem odmerku.

(\*\*\*\*) Merilo neinferiornosti pri primarni primerjavi kombiniranih odmerkov tofacitiniba z zaviralci TNF-alfa ni bilo izpolnjeno, saj je zgornja meja 95 % IZ presegla vnaprej opredeljeno merilo neinferiornosti 1,8, tj. 1,94 > 1,8.

## Potrjene maligne bolezni, z izjemo NMSC\*

	<b>tofacitinib 5 mg dvakrat na dan</b>	<b>tofacitinib 10 mg dvakrat na dan**</b>	<b>kombinirana odmerka tofacitiniba</b>	<b>zaviralci TNF-alfa</b>
Skupno število preskušancev	1.455	1.456	2.911	1.451
Število preskušancev s prvim dogodkom v obdobju tveganja*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Oseb-let	5.491,48	5.311,71	10.803,19	5.482,30
Stopnja incidence (95 % IZ) (število preskušancev z dogodkom/100 oseb-let)	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) za tofacitinib v primerjavi z zaviralci TNF-alfa	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(\* ) Na podlagi Coxovega modela sorazmerne ogroženosti.

(\*\* ) Skupina, ki je prejela zdravljenje z odmerkom 10 mg dvakrat na dan, vključuje bolnike, ki so zaradi spremembe študije februarja 2019 prešli z odmerka 10 mg dvakrat na dan na odmerek 5 mg dvakrat na dan.

(\*\*\* ) Obdobje tveganja je vključevalo vso razpoložljivo obdobje spremljanja, ne glede na izpostavljenost zdravljenju.

(\*\*\*\* ) Merilo neinferiornosti pri primarni primerjavi kombiniranih odmerkov tofacitiniba z zaviralci TNF-alfa ni bilo izpolnjeno, saj je zgornja meja 95 % IZ presegla vnaprej opredeljeno merilo neinferiornosti 1,8, tj. 2,09 > 1,8.

Trenutno EMA opravlja nadaljnjo oceno podatkov iz študije A3921133 in njihovega možnega vpliva na informacije o zdravilu za tofacitinib. Končni zaključki in priporočila bodo sporočeni takoj, ko bo ocena zaključena.

### Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Xeljanz, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

▼ 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 podatki

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.

mag. Miha Tonejc, dr. med., spec.  
Direktor medicinskega oddelka regije Adriatik