

*Tämä lääketurvatieote jaetaan kaikille reumatologeille, gastroenterologeille, kardiologeille sekä sisätautien erikoislääkäreille. Lisäksi näiden erikoisalojen klinikoiden ylilääkäreitä pyydetään varmistumaan siitä, että myös näiden alojen erikoistuvat lääkärit saavat tämän lääketurvatieotteen. Lisäksi tiedote jaetaan yleislääketieteen erikoislääkäreille ja apteekkeille.*



**Pfizer**

Tietokuja 4  
00330 Helsinki

24.3.2021

**XELJANZ (tofasitinibi): Kliinisen lääketutkimuksen alustavat tulokset merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syöpien (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta) lisääntyneestä riskistä tofasitinibilla verrattuna TNF-alfan estäjiin**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Myyntiluvan haltija Pfizer Europe MA EEIG tiedottaa Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa sovitun mukaisesti seuraavaa:

**Yhteenveto**

- **Alustavat tulokset päättyneestä kliinisestä lääketutkimuksesta nivelreumapotilailla (A3921133) viittaavat merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) ja syöpien (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta) lisääntyneeseen riskiin tofasitinibia saavilla potilailla verrattuna TNF-alfan estäjiin.**
- **Tofasitinibin käytön hyödyt ja haitat on arvioitava päätettäessä lääkkeen määräämisestä potilaalle tai potilaan tofasitinibihoidon jatkamisesta. Tofasitinibin valmisteyhteenvedon suosituksia tulee seurata.**
- **Potilaille tulee neuvoa, ettei tofasitinibihoitoa pidä lopettaa keskustelematta ensin hoitavan lääkärin kanssa. Heitä on kehotettava kääntymään terveydenhuollon ammattilaisen puoleen, jos asia herättää heissä huolta tai kysymyksiä.**
- **Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi parhaillaan tutkimuksen A3921133 tuloksia ja niiden mahdollisia vaikutuksia tofasitinibin valmisteyhteenvetoon. Lopullisista päätöksistä ja suosituksista ilmoitetaan heti, kun arviointi on saatu päätökseen.**

## Taustatietoa

Tofasitinibi on JAK-estäjä ja se on tarkoitettu

- kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman tai aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästä vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä.
- kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästä vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.

## Pitkäaikaisturvallisuuden seurantatutkimus A3921133 nivelreumapotilailla

ORAL Surveillace (A3921133) tutkimus on laaja (N=4 362) satunnaistettu, vaikuttavalla vertailuvalmisteella kontrolloitu kliininen lääketutkimus, jossa arvioidaan kahden eri tofasitinibiannoksen (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) turvallisuutta TNF-alfan estäjiin verrattuna nivelreumaa sairastavilla potilailla. Potilaat olivat iältään 50-vuotiaita tai vanhempia ja heillä oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonisairauden riskitekijä (tutkimussuunnitelman määritelmä: tupakointi, korkea verenpaine, HDL-kolesteroli < 1,0 mmol/l, diabetes, aiempi sepelvaltimotauti, ennenaikainen sepelvaltimotauti suvussa, nivelreumaan liittyvä nivelenulkoisen sairaus), joista osa on myös syöpien tunnettuja riskitekijöitä.

Tämän tutkimuksen yhdistettyjä ensisijaisia päätetapahtumia olivat varmistettu merkittävä sydän- ja verisuonitapahtuma ja varmistetut syövät (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta). Tutkimus oli tapahtumapohjainen (event-powered) tutkimus, joka vaatii vähintään 1 500 potilaan seuranta 3 vuoden ajan. Yhdistettyjen ensisijaisten päätetapahtumien ennalta määritellyt vertailukelpoisuuskriteerit (non-inferiority) eivät täytyneet, eikä tofasitinibin vertailukelpoisuutta ("ei huonompi kuin") TNF-alfan estäjiin nähden kyetty osoittamaan. Tulokset viittaavat siihen, että riski liittyy molempiin hyväksytyihin annoksiin (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa sekä 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, joka on hyväksytty vain haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon).

Ensisijaisissa analyyseissä oli mukana 135 tutkittavaa, joilla oli varmistettu merkittävä sydän- ja verisuonitapahtuma, ja 164 tutkittavaa, joilla oli varmistettuja syöpiä (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta). Yleisimmin raportoitu merkittävä sydän- ja verisuonitapahtuma oli sydäninfarkti. Yleisimmin raportoitu syöpä oli keuhkosyöpä. Kaikissa hoitoryhmissä tapahtumia esiintyi enemmän niillä tutkittavilla, joilla merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syöpien tunnettujen riskitekijöiden (esim. korkea ikä, tupakointi) esiintyvyys oli suurempi.

*Varmistetut merkittävät sydän-ja verisuonitapahtumat (MACE) \**

	<b>Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk</b>	<b>Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk**</b>	<b>Tofasitinibi yhteensä</b>	<b>TNF-alfan estäjät</b>
Tutkittavia yhteensä	1455	1456	2911	1451
Tutkittavia, joilla riskijakson ensimmäinen tapahtuma*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Henkilövuodet	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
Ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) (tutkittavia, joilla tapahtuma/100 henkilövuotta)	0,91 (0,67–1,21)	1,05 (0,78–1,38)	0,98 (0,79–1,19)	0,73 (0,52–1,01)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) tofasitinibi vs TNF-alfan estäjä	1,24 (0,81–1,91)	1,43 (0,94–2,18)	1,33 (0,91–1,94)****	

(\*) Perustuu Coxin suhteelliseen riskimalliin

(\*\*) Hoitoryhmässä 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on mukana potilaat, jotka siirtyivät annoksesta 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun tutkimukseen tehtiin muutoksia helmikuussa 2019.

(\*\*\*) Riskijakso alkoi hoidon alussa ja loppui 60 päivää viimeisen annoksen jälkeen.

(\*\*\*\*) Vertailukelpoisuuden kriteeri ei täyttnyt yhdistettyjen tofasitinibiannosten ensisijaisessa vertailussa TNF-alfan estäjiin, koska 95 %:n luottamusvälin yläraja oli suurempi kuin ennalta määritetty vertailukelpoisuuden kriteeri 1,8; eli 1,94 > 1,8.

*Varmistetut syövät (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta)\**

	<b>Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk</b>	<b>Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk**</b>	<b>Tofasitinibi yhteensä</b>	<b>TNF-alfan estäjät</b>
Tutkittavia yhteensä	1455	1456	2911	1451
Tutkittavia, joilla riskijakson ensimmäinen tapahtuma*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Henkilövuodet	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
Ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) (tutkittavia, joilla tapahtuma/100 henkilövuotta)	1,13 (0,87–1,45)	1,13 (0,86–1,45)	1,13 (0,94–1,35)	0,77 (0,55–1,04)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) tofasitinibi vs TNF-alfan estäjä	1,47 (1,00–2,18)	1,48 (1,00–2,19)	1,48 (1,04–2,09)****	

(\*) Perustuu Coxin suhteelliseen riskimalliin

(\*\*) Hoitoryhmässä 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on mukana potilaat, jotka siirtyivät annoksesta 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun tutkimukseen tehtiin muutoksia helmikuussa 2019.

(\*\*\*) Riskijakso käsitti koko käytettävissä olevan seurannan hoitoaltistuksesta riippumatta.

(\*\*\*\*) Vertailukelpoisuuden kriteeri ei täyttnyt yhdistettyjen tofasitinibiannosten ensisijaisessa vertailussa TNF-alfan estäjiin, koska 95 %:n luottamusvälin yläraja oli suurempi kuin ennalta määritetty vertailukelpoisuuden kriteeri 1,8; eli 2,09 > 1,8.

Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi parhaillaan tarkemmin tutkimuksen A3921133 tuloksia ja niiden mahdollisia vaikutuksia tofasitinibin valmisteyhteenvedoon. Lopullisista päätöksistä ja suosituksista ilmoitetaan heti, kun arviointi on saatu päätökseen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista Xeljanzin epäillyistä haittavaikutuksista joko Fimeaan:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

tai myyntiluvan haltijalle:

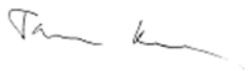
Sähköposti: [FIN.AEReporting@pfizer.com](mailto:FIN.AEReporting@pfizer.com)  
Pfizer Oy  
Lääketurva  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki  
Puh. (09) 430 040

Xeljanzin kohdistuu lääkevalvontaviranomaisten lisäseuranta, jonka merkinä lääkkeen pakkausselosteessa ja valmisteyhteenvedossa on musta kärkikolmio ▼. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-riskitasapainon jatkuvan seurannan.


### **Lisätiedot**

Lisätietoja on saatavilla Pfizerin lääketietopalvelusta:  
Puhelin: (09) 430 040 (keskus) tai sähköposti: [Medical.Information@pfizer.com](mailto:Medical.Information@pfizer.com).

Ystävällisin terveisin,



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD  
Chief Medical Officer,  
Inflammation and Immunology  
Pfizer Inc.



Jaakko Parkkinen  
Lääketieteellinen johtaja  
Pfizer Oy