

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

6.7.2021

▼ XELJANZ (tofasitinibi): Tofasitinibin käyttöön liittyy suurentunut merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syöpien riski verrattuna TNF-alfan estäjiin

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

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

Yhteenveto

- **Päätyneessä kliinisessä lääketutkimuksessa (A3921133) havaittiin tofasitinibiin liittyvän suurentunut sydäninfarktin ilmaantuvuus TNF-alfan estäjiin verrattuna nivelreumapotilailla, jotka olivat iältään 50-vuotiaita tai vanhempia ja joilla oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä.**
- **Tutkimus osoitti myös, että tofasitinibiin liittyy suurentunut syöpien (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta), erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman, ilmaantuvuus verrattuna TNF-alfan estäjiin.**
- **Tofasitinibia tulee käyttää potilaille, jotka ovat yli 65-vuotiaita, tupakoineet aiemmin tai tupakoivat nykyisin tai joilla on muita sydän- ja verisuonitautien tai syöpien riskitekijöitä, ainoastaan jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.**
- **Lääkkeen määrääjän tulisi keskustella potilaan kanssa XELJANZ-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä, mukaan lukien sydäninfarktin, keuhkosyövän ja lymfooman riski.**

Taustatietoa

Tofasitinibi on JAK-estäjä ja se on tarkoitettu

- kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman tai aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä.

- kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.

Maaliskuussa 2021 terveydenhuollon ammattilaisille lähetettiin kirjallinen tiedote, jossa kerrottiin päättyneen kliinisen tutkimuksen (A3921133) tuloksista. Tulokset viittaavat tofasitinibihoitoon liittyvään suurentuneeseen merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) ja syöpien (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta) riskiin TNF-alfan estäjiin verrattuna vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä.

EMA:n suorittaman tulosten arvioinnin seurauksena on otettu käyttöön edellä tiivistetyksi kuvatut suositukset. Xeljanzin tuoteinformaatio ja terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tarkoitetut koulutusmateriaalit päivitetään vastaavasti.

Pitkäaikaisturvallisuuden seurantatutkimus A3921133 nivelreumapotilailla

ORAL Surveillace (A3921133) tutkimus oli laaja (N=4 362) satunnaistettu, vaikuttavalla vertailuvalmisteella kontrolloitu kliininen lääketutkimus, jossa arvioitiin 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 vaati vähintään 1 500 potilaan seurantaa 3 vuoden ajan. Yhdistettyjen ensisijaisten päätetapahtumien ennalta määritellyt samanveroisuuskriteerit (non-inferiority) eivät täytyneet, eikä tofasitinibin samanveroisuutta ("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).

MACE-tapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla havaittiin useammin ei-fataaleja sydäninfarkteja verrattuna TNF-alfan estäjiä saaneisiin potilaisiin.

MACE-tapahtumien ja sydäninfarktien ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa ^a	Tofasitinibi, kaikki ^b	TNF-alfan estäjä
MACE^c				
IR (95 %:n lv) per 100 PV	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 %:n lv) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Fataalit sydäninfarktit^c				
IR (95 %:n lv) per 100 PV	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 %:n lv) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Ei-fataalit sydäninfarktit^c				
IR (95 %:n lv) per 100 PV	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 %:n lv) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa ryhmä sisältää tiedot potilaista, jotka vaihtoivat tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa ryhmästä tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa ryhmään tutkimusmuutoksen tuloksena.

^b Yhdistetty tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

^c Perustuu hoidon aikana tai 60 vuorokauden kuluessa hoidon keskeyttämisestä ilmenneisiin tapahtumiin.

Lyhenteet: MACE = merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat, TNF = tuumorinekroositekijä, TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä, IR = ilmaantumistiheys, HR = riskitiheyksien suhde, lv = luottamusväli, PV = potilasvuotta, Inf = ääretön

Seuraavat (fataalin ja ei-fataalin) sydäninfarktin kehittymistä ennustavat tekijät tunnistettiin käyttämällä monimuuttujaista Coxin mallia takautuvalla valinnalla: ikä \geq 65 vuotta, miessukupuoli, nykyinen tai aiempi tupakointi, anamneesissa diabetes tai sepelvaltimotauti (sisältäen sydäninfarktin, sepelvaltimotaudin, vakaan angina pectoriksen tai sepelvaltimon toimenpiteet).

Maligniteetit poislukien ei-melanoottiset ihosyövät (sisältäen keuhkosyövän ja lymfooman)

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla havaittiin suurentunut maligniteettien (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta), erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman, riski verrattuna TNF-alfan estäjiin.

Maligniteettien ilmaantumistiheys ja riskiteheyksien suhde (pl. ei-melanoottiset ihosyövät)^a

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa^b	Tofasitinibi, kaikki^c	TNF-alfan estäjä
Maligniteetit, ei-melanoottiset ihosyövät poislukien				
IR (95 %:n lv) per 100 PV	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 %:n lv) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Keuhkosityöpä				
IR (95 %:n lv) per 100 PV	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 %:n lv) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfooma				
IR (95 %:n lv) per 100 PV	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 %:n lv) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Perustuu hoidon aikana tai hoidon keskeyttämisestä tutkimuksen päättymiseen mennessä ilmenneisiin tapahtumiin.

^b Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa ryhmä sisältää tiedot potilaista, jotka vaihtoivat tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa ryhmästä tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa ryhmään tutkimusmuutoksen tuloksena.

^c Yhdistetty tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lyhenteet: NMSC =ei-melanoottiset ihosyövät, TNF = tuumorekroositekijä, TNFi = tuumorekroositekijän estäjä, IR = ilmaantumistiheys, HR = riskiteheyksien suhde, lv = luottamusväli, PV = potilasvuotta

Seuraavat maligniteettien, pl. ei-melanoottiset ihosyövät, kehittymistä ennustavat tekijät tunnistettiin käyttämällä monimuuttajaista Coxin mallia takautuvalla valinnalla: ikä \geq 65 vuotta ja nykyinen tai aiempi tupakointi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista Xeljanzin epäillyistä haittavaikutuksista joko Fimeaan:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

tai myyntiluvan haltijalle:

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

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

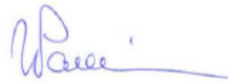
Lisätiedot

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

Ystävällisin terveisin,



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



Jaakko Parkkinen
Lääketieteellinen johtaja
Pfizer Oy