

Ohutuslane teabekiri

06. juuli 2021

▼ Xeljanz (tofatsitiniib): tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) ja pahaloomuliste kasvajate tekkeriski suurenemine tofatsitiniibi kasutamisel võrreldes TNF-alfa inhibiitoritega

Lugupeetud tervishoiutöötaja!

Kokkuleppel Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovib Pfizer Europe MA EEIG teid teavitada järgnevalt:

Kokkuvõte

Lõpuleviidud kliinilises uuringus (A3921133), kus osalesid 50-aastased ja vanemad reumatoidartriidiga (RA) patsiendid, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-alfa inhibiitoritega.

Uuringu käigus täheldati tofatsitiniibi kasutamisel ka pahaloomuliste kasvajate (välja arvatud mittemelanoomsed nahavähid), eriti kopsuvähi ja lümfoomi esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-alfa inhibiitoritega.

Üle 65-aastastel patsientidel, aktiivsetel või endistel suitsetajatel, teiste kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel ja teiste pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsientidel võib tofatsitiniibi kasutada vaid siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Raviarst peab patsiendiga arutama XELJANZi kasutamisega seotud riskide, sealhulgas müokardiinfarkti, kopsuvähi ja lümfoomi teemal.

Taustteave ohutusprobleemi kohta

Tofatsitiniib on JAK-inhibiitor, mis on näidustatud:

- mõõduka kuni raske reumatoidartriidi (RA) või aktiivse psoriaatilise artriidi (PsA) raviks täiskasvanutele, kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit või kelle ravivastus neile on olnud ebapiisav;
- mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Tervishoiutöötajaid informeeriti 2021. aasta märtsis, et lõpuleviidud kliinilise uuringu (A3921133) andmed 50-aastaste või vanemate reumatoidartriiti põdevate patsientide kohta,

kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, näitavad, et tofatsitiniibi kasutataval patsientidel suureneb tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja pahaloomuliste kasvajate (välja arvatud mittemelanoomsed nahavähid) tekkerisk võrreldes TNF-alfa inhibiitoriga ravitud patsientidega.

Pärast nende andmete läbivaatusmenetluse lõpuleviimist Euroopa Ravimiametis võeti ülaltoodud soovitusel vastu. Xeljanzi ravimiteavet ning tervishoiutöötajate ja patsientide õppematerjale ajakohastatakse vastavalt.

Reumatoidartriiti põdevate patsientide pikaajaline ohutusuuring A3921133

Uuring ORAL Surveillance (A3921133) oli mahukas (N = 4362) randomiseeritud, toimeainega kontrollitud kliiniline uuring, et hinnata tofatsitiniibi kahe annuse (5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas) ohutust võrreldes tuumori nekroosi faktori alfa-inhibiitoriga (TNF-alfa inhibiitor) 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur (määratletud uuringuplaanis kui aktiivne suitsetaja, kõrge vererõhk, kõrge tihedusega lipoproteiini (*high-density lipoprotein*, HDL) sisaldus < 40 mg/dl, diabeet, varasem koronaartõbi, perekonnaanamneesis enneaegne koronaartõbi, reumatoidartriidiga seotud ekstraartikulaarse haiguse esinemine), millest mõni on ka teadaolev pahaloomulise kasvaja riskitegur.

Uuringu esmased kaastulemusnäitajad olid kinnitatud MACE ja kinnitatud pahaloomuline kasvaja (välja arvatud NMSC). Uuringu statistilist jõudu hinnatakse sündmuste arvu järgi, kuid uuringus oli vajalik ka vähemalt 1500 patsiendi jälgimine 3 aasta jooksul. Nende esmaste kaastulemusnäitajate osas ei saavutatud eelnevalt määratletud mittehalvemuse kriteeriume ja uuring ei näidanud tofatsitiniibi mittehalvemust võrreldes TNF-alfa inhibiitoriga. Uuringu tulemused näitavad, et need riskid on seotud mõlema heakskiidetud annuse/annustamisskeemiga (5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas, mis on heaks kiidetud vaid haavandilise koliidi puhul).

Tõsised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed (sh müokardiinfarkt)

TNF-alfa inhibiitoritega võrreldes täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist.

Tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja müokardiinfarkti esinemissagedus ja riskitiheduste suhe

| | Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas | Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas ^a | Tofatsitiniib kokku ^b | TNF inhibiitor (TNFi) |
|---|--|--|----------------------------------|-----------------------|
| MACE^c | | | | |
| IR (95% CI) 100 PY kohta | 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% CI) vs. TNFi | 1,24 (0,81; 1,91) | 1,43 (0,94; 2,18) | 1,33 (0,91; 1,94) | |
| Letaalse lõppega MI^c | | | | |
| IR (95% CI) 100 PY kohta | 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% CI) vs. TNFi | 0,00 (0,00; <i>Inf</i>) | 1,03 (0,21; 5,11) | 0,50 (0,10; 2,49) | |
| Mitteletaalse lõppega MI^c | | | | |
| IR (95% CI) 100 PY kohta | 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% CI) vs. TNFi | 2,32 (1,02; 5,30) | 2,08 (0,89; 4,86) | 2,20 (1,02; 4,75) | |

^a Tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas saanute ravirühma raames on esitatud andmed ka nende patsientide kohta, kes uuringu muutmise tulemusel viidi üle tofatsitiniibi annuselt 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas.

^b Kombineeritud andmed: tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas.

^c Põhineb juhtudel, mis tekkisid ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

Lühendid: MACE (*major adverse cardiovascular events*) = rasked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed, MI = müokardiinfarkt, TNF = tuumori nekroosifaktor, IR (*incidence rate*) = esinemismäär, HR (*hazard ratio*) = riskitiheduste suhe, CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik, PY (*patient years*) = patsientaastad, Inf (*infinity*) = lõpmatus

Tagasisuunas valikuga mitme muutujaga Coxi mudeli abil tehti kindlaks järgmised müokardiinfarkti (letaalse ja mitteletaalse lõppega) prognoosivad tegurid: vanus ≥ 65 aastat, meessoost, aktiivne või endine suitsetamine, anamneesis diabeet ning anamneesis südame isheemiatõbi (hõlmab müokardiinfarkti, koronaartõbe, stabiilset stenokardiat või pärgarteri protseduure).

Pahaloomulised kasvaja v.a mittemelanoomsed nahavähid (sh kopsuvähk ja lümfoom)

TNF-alfa inhibiitoritega võrreldes täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomsed nahavähid), eeskätt kopsuvähi ja lümfoomi esinemissageduse suurenemist.

Pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomsed nahavähid) esinemissagedus ja riskitiheduste suhe

| | Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas | Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas^b | Tofatsitiniib kokku^c | TNFi |
|--|---|--|--|-------------------|
| Pahaloomulised kasvaja v.a mittemelanoomsed nahavähid | | | | |
| IR (95% CI) 100 PY kohta | 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% CI) vs. TNFi | 1,47 (1,00; 2,18) | 1,48 (1,00; 2,19) | 1,48 (1,04; 2,09) | |
| Kopsuvähk | | | | |
| IR (95% CI) 100 PY kohta | 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% CI) vs. TNFi | 1,84 (0,74; 4,62) | 2,50 (1,04; 6,02) | 2,17 (0,95; 4,93) | |
| Lümfoom | | | | |
| IR (95% CI) 100 PY kohta | 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% CI) vs. TNFi | 3,99 (0,45; 35,70) | 6,24 (0,75; 51,86) | 5,09 (0,65; 39,78) | |

^a Põhineb juhtudel, mis tekkisid ravi ajal või pärast ravi lõpetamist kuni uuringu lõpuni.

^b Tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas saanute ravirühma raames on esitatud andmed ka nende patsientide kohta, kes uuringu muutmise tulemusel viidi üle tofatsitiniibi annuselt 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas.

^c Kombineeritud andmed: tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosifaktor, IR = esinemismäär, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsientaastad

Tagasisuunas valikuga mitme muutujaga Coxi mudeli abil tehti kindlaks järgmised pahaloomulisi kasvajaid (v.a mittemelanoomsed nahavähid) prognoosivad tegurid: vanus ≥ 65 aastat ja aktiivne või endine suitsetamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest Ravimiametit või müügiloa hoidjat.

Ravimiamet:

- kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).

Müügiloa hoidja:

- Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tammsaare tee 47, 11316 Tallinn, tel 666 7500

Ettevõtte kontaktteave

Pfizer Medical Information

<https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>

Ravimiteave

Lisainformatsiooni saamiseks palun tutvuge Xeljanzi ravimi omaduste kokkuvõttega

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_et.pdf