

# Ohutuslane teabekiri

24. märts 2021

## ▼ XELJANZ® (TOFATSITINIIB): ESMASED KLIINILISTE UURINGUTE ANDMED RASKETE KARDIOVASKULAARSETE TÛSISTUSTE JA PAHALOOMULISTE KASVAJATE (VÄLJA ARVATUD NMSC) RISKI SUURENEMISE KOHTA TOFATSITINIIBI KASUTAMISEL VÕRRELDES RAVIMISEL TNF-ALFA- INHIBIITORITEGA

### Lugupeetud tervishoiutöötaja!

Kokkuleppel Euroopa Raviameti ja Eesti Raviametiga soovib Pfizer Europe MA EEIG teid teavitada järgnevast:

#### *Kokkuvõte*

- Reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu (A3921133) esialgsed andmed näitavad, et tofatsitiniibiga on suurem risk raskete kardiovaskulaarsete tûsistuste (MACE) ja pahaloomuliste kasvajate (välja arvatud mittemelanoomne nahavähk (NMSC)) tekkeks võrreldes TNF-alfa inhibiitoriga ravitud patsientidega.
- Tofatsitiniibi väljakirjutamisel või selle kasutamise jätkamisel tuleb jätkuvalt kaaluda tofatsitiniibi kasu ja riske. Järgige tofatsitiniibi ravimiteabes toodud soovitusi.
- Õelge patsientidele, et nad ei lõpetaks tofatsitiniibi võtmist enne oma arstiga nõu pidamata ja et nad pöörduksid küsimuste või probleemide korral oma arsti poole.
- Euroopa Raviamet jätkab uuringu A3921133 andmete täiendavat hindamist ning nende võimalikku mõju tofatsitiniibi ravimiteabele ning lõplikud järeldused ja soovitusel edastatakse kohe, kui hindamine on lõpetatud.

#### Taustteave ohutusprobleemi kohta

Tofatsitiniib on JAK-inhibiitor, mis on näidustatud:

- mõõduka kuni raske reumatoidartriidi või aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit või kelle ravivastus neile oli ebapiisav;

- mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

### **Pikaajaline ohutusuuring A3921133 reumatoidartriidiga patsientidel**

Uuring ORAL Surveillance (A3921133) on mahukas (N = 4362) käimasolev 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 (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 on 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).

Esmane analüüs hõlmas 135-t kinnitatud MACE-ga patsienti ja 164 kinnitatud pahaloomulise kasvajaga (välja arvatud NMSC) patsienti. Kõige sagedamini teavitatud MACE oli müokardiinfarkt. Kõige sagedamini teavitatud pahaloomuline kasvaja (välja arvatud NMSC) oli kopsuvähk. Patsientidel, kellel esines rohkem MACE ja pahaloomulise kasvaja teadaolevaid riskitegureid (näiteks vanem iga, suitsetamine), täheldati kõigis ravirühmades suuremat vastavate sündmuste esinemissagedust.

*Kinnitatud MACE\**

	<b>Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas</b>	<b>Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas**</b>	<b>Tofatsitiniibi annused kombineerituna</b>	<b>TNF-alfa inhibiitorid</b>
Patsientide üldarv	1455	1456	2911	1451
Esimese sündmusega patsientide arv riskiperioodi*** vältsel (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Inimaastad	5166,32	4871,96	10 038,28	5045,27
IR (95% usaldusvahemik) (sündmusega patsientide arv / 100 inimaastat)	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% usaldusvahemik) tofatsitiniib vs. TNF- alfa inhibiitorid	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(\*) Põhineb Coxi proportsionaalse riski mudelil.

(\*\*) 10 mg kaks korda ööpäevas ravirühm hõlmab patsiente, kes viidi annuselt 10 mg kaks korda ööpäevas üle annusele 5 mg kaks korda ööpäevas tulenevalt 2019. aasta veebruaris sisse viidud uuringuplaani muudatusest.

(\*\*\*) Riskiperiood oli periood ravi alustamisest kuni 60 päeva pärast viimase annuse manustamist.

(\*\*\*\*) Uuringu esmase võrdluse osas (tofatsitiniibi annused kombineerituna võrdluses TNF-alfa inhibiitoriga) ei saavutatud mittehalvemuse kriteeriumi, sest 95% usaldusvahemiku ülemine piir ületas eelnevalt määratletud mittehalvemuse kriteeriumi 1,8; st 1,94 > 1,8.

IR (incidence rate) = esinemissagedus

HR (hazard ratio) = riskitiheduste suhe

*Kinnitatud pahaloomulised kasvaja, välja arvatud NMSC\**

	<b>Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas</b>	<b>Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas**</b>	<b>Tofatsitiniibi annused kombineerituna</b>	<b>TNF-alfa inhibiitorid</b>
Patsientide üldarv	1455	1456	2911	1451
Esimese sündmusega patsientide arv riskiperioodi*** vältsel (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Inimaastad	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
IR (95% usaldusvahemik) (sündmusega patsientide arv / 100 inimaastat)	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% usaldusvahemik) tofatsitiniib vs. TNF-alfa inhibiitorid	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(\*) Põhineb Coxi proportsionaalse riski mudelil.

(\*\*) 10 mg kaks korda ööpäevas ravirühm hõlmab patsiente, kes viidi annuselt 10 mg kaks korda ööpäevas üle annusele 5 mg kaks korda ööpäevas tulenevalt 2019. aasta veebruaris sisse viidud uuringuplaani muudatusest.

(\*\*\*) Riskiperiood hõlmas kõiki olemasolevaid järelkontrolle sõltumata kokkupuutest raviga.

(\*\*\*\*) Uuringu esmase võrdluse osas (tofatsitiniibi annused kombineerituna võrdluses TNF-alfa inhibiitoriga) ei saavutatud mittehalvemuse kriteeriumi, sest 95% usaldusvahemiku ülemine piir ületas eelnevalt määratletud mittehalvemuse kriteeriumi 1,8, st  $2,09 > 1,8$ .

IR (incidence rate) = esinemissagedus

HR (hazard ratio) = riskitiheduste suhe

Euroopa Ravimiamet jätkab uuringu A3921133 andmete täiendavat hindamist ning nende võimalikku mõju tofatsitiniibi ravimiteabele. Lõplikud järeldused ja soovitused edastatakse kohe, kui hindamine on lõpetatud.

### **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 kõrvaltoimetest 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_et.pdf)