

[Mottaker
Postadresse
Postnummer og sted]

24. mars 2021

▼Xeljanz (tofacitinib): Foreløpige resultater fra kliniske studier viser økt risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og maligniteter (unntatt non-melanom hudkreft (NMSC)) ved bruk av tofacitinib sammenlignet med behandling med TNF-alfa-hemmere

Kjære helsepersonell,
Pfizer Norge AS ønsker, i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk, å informere om følgende:

Sammendrag

- **Foreløpige data fra en avsluttet klinisk studie på pasienter med revmatoid artritt (A3921133) tyder på at det er en høyere risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger og maligniteter (unntatt non-melanom hudkreft) ved bruk av tofacitinib sammenlignet med bruk av en TNF-alfa-hemmer.**
- **Fordeler og ulemper ved bruk av tofacitinib skal kontinuerlig vurderes når det bestemmes hvorvidt pasienten skal begynne med eller fortsette med legemidlet. Anbefalingene i preparatomtalen til tofacitinib skal fortsatt følges.**
- **Pasientene skal gis råd om at de ikke skal slutte å ta tofacitinib uten å snakke med lege først. De bør også kontakte lege dersom de har spørsmål eller er bekymret.**
- **EMA har en pågående evaluering av data fra studie A3921133 med tanke på mulige endringer i preparatomtalen til tofacitinib. Endelige konklusjoner og anbefalinger vil bli kommunisert så snart evalueringen er fullført.**

Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Tofacitinib er en JAK-hemmer som er indisert til behandling av:

- Voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) eller aktiv psoriasisartritt hos pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler.
- Voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Langtids sikkerhetsovervåkningsstudie A321133 hos pasienter med RA

Studien ORAL Surveillance (A3921133) er en stor (N=4362) randomisert klinisk studie med aktiv kontrollarm, hvor man evaluerer sikkerheten til tofacitinib ved to doser (5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig) vs. en TNF-alfa-hemmer. Studiedeltakerne er pasienter med RA som var 50 år eller eldre, og som hadde minst en kardiovaskulær risikofaktor i tillegg (i protokollen definert som: nåværende røyker, høyt blodtrykk, HDL<40 mg/dl, diabetes mellitus, historikk med koronararteriesykdom, familiehistorikk med prematur koronarsykdom, ekstraartikulær sykdom forbundet med RA), hvorav noen av disse også er kjente risikofaktorer for malignitet.

De primære endepunktene for denne studien var fastslått MACE og fastslåtte maligniteter (unntatt NMSC). Studien er en hendelsesdrevet studie som også krever at minst 1500 pasienter følges i 3 år. De forhåndsspesifiserte kriteriene for non-inferiority («ikke dårligere enn») ble ikke oppfylt for disse primære endepunktene, og den kliniske studien kunne ikke vise at tofacitinib er non-inferior til TNF-alfa-hemmere. Resultater antyder at disse risikoene er forbundet med begge godkjente doseringer (5 mg to ganger daglig, samt 10 mg to ganger daglig som er godkjent kun ved ulcerøs kolitt).

Primæranalysene inkluderte 135 pasienter med fastslått MACE og 164 pasienter med fastslåtte maligniteter (unntatt NMSC). Den oftest rapporterte MACE var hjerteinfarkt. Den oftest rapporterte maligniteten (unntatt NMSC) var lungekreft. Hos pasientene med høyere prevalens av kjente risikofaktorer for MACE og maligniteter (f.eks. høy alder, røyking), ble det sett en hyppigere forekomst av bivirkninger på tvers av alle behandlingsgruppene.

*Fastslått MACE**

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig**	Tofacitinib Begge doser kombinert	TNF-alfa- hemmere
Totalt antall personer	1455	1456	2911	1451
Antall personer med første hendelse i løpet av risiko-perioden*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Personår IR (95% KI) (antall personer med hendelse/100 personår)	5166,32 0,91 (0,67, 1,21)	4871,96 1,05 (0,78, 1,38)	10038,28 0,98 (0,79, 1,19)	5045,27 0,73 (0,52, 1,01)
HR (95% KI) for tofacitinib vs. TNF-alfa-hemmere	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

(*) Basert på Cox proportional hazard model.

(**) Behandlingsgruppen på 10 mg to ganger daglig inkluderer pasienter som ble byttet fra 10 mg to ganger daglig til 5 mg to ganger daglig grunnet studiemodifikasjonen i februar 2019.

(***) Risikoperioden var fra behandlingsstart og inntil 60 dager etter siste dose.

(****) Non-inferiority-kriteriet ble ikke møtt når det gjaldt primær sammenligning av kombinerte tofacitinib-doser vs. TNF-alfa-hemmere, siden øvre grense av 95 % KI oversteg prespesifiserte kriterier for non-inferiority på 1,8, det vil si 1,94 > 1,8. IR, insidensrate; HR, hazard-rate; KI, konfidensintervall.

*Fastslåtte maligniteter, unntatt NMSC**

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig**	Tofacitinib Begge doser kombinert	TNF-alfa- hemmere
Totalt antall personer	1455	1456	2911	1451
Antall personer med første hendelse i løpet av risikoperioden*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Personår IR (95% KI) (antall personer med hendelse/100 personår)	5491,48 1,13 (0,87, 1,45)	5311,71 1,13 (0,86, 1,45)	10803,19 1,13 (0,94, 1,35)	5482,30 0,77 (0,55, 1,04)
HR (95% KI) for tofacitinib vs. TNF-alfa-hemmere	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(*) Basert på Cox proportional hazard model.

(**) Behandlingsgruppen på 10 mg to ganger daglig inkluderer pasienter som ble byttet fra 10 mg to ganger daglig til 5 mg to ganger daglig grunnet studiemodifikasjonen i februar 2019.

(***) Risikoperioden inkluderte all tilgjengelig oppfølging uavhengig av eksponering for behandling.

(****) Non-inferiority-kriteriet ble ikke møtt når det gjaldt primær sammenligning av kombinerte tofacitinib-

doser vs. TNF-alfa-hemmere, siden øvre grense av 95 % KI oversteg prespesifiserte kriterier for non-inferiority på 1,8, det vil si $2,09 > 1,8$. IR, insidensrate; HR, hazard-rate; KI, konfidensintervall.

EMA har en pågående evaluering av data fra studie A3921133 med tanke på mulige endringer i preparatomtalen til tofacitinib. Endelige konklusjoner og anbefalinger vil bli kommunisert så snart evalueringen er fullført.

Rapportering av bivirkninger:

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde alle mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema som er tilgjengelig på: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Ved spørsmål, vennligst kontakt Pfizer Medical Information på www.pfizer.com/products/product-contact-information.

Vennlig hilsen



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



Erik Hjelvin, MD
Medisinsk direktør
Pfizer