

**▼ Xeljanz® (tofacitinib): Øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter ved brug af tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hæmmere**

Til sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen vil Pfizer Europe gerne informere om følgende:

**Resumé**

- **I det afsluttede kliniske studie (A3921133) blandt patienter med reumatoid arthritis (RA) på 50 år eller ældre, som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der en øget forekomst af myokardieinfarkt med tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hæmmere.**
- **Studiet viste også en øget forekomst af maligniteter (bortset fra non-melanom hudkræft (NMSC)) især lungecancer og lymfom hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hæmmere.**
- **Tofacitinib bør kun bruges til patienter over 65 år, til patienter, som er eller har været rygere, patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer og patienter med andre risikofaktorer for maligniteter, hvis andre behandlingsalternativer er uhensigtsmæssige.**
- **Den ordinerende læge skal tale med patienten om risikofaktorerne i forbindelse med brugen af Xeljanz, herunder myokardieinfarkt, lungecancer og lymfom.**

**Baggrund for denne sikkerhedsinformation**

Tofacitinib er en JAK-hæmmer, der er indiceret til behandling af

- voksne patienter med moderat til svær reumatoid arthritis (RA) eller aktiv psoriasisarthritis (PsA) hos patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret ét eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler.
- voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (UC), som har oplevet utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel.

I marts 2021 blev der udsendt et brev til sundhedspersonale med oplysning om at data fra et afsluttet klinisk studie (A3921133) hos patienter med RA på 50 år eller derover og med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor tydede på en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og maligniteter (med undtagelse af NMSC) for tofacitinib sammenlignet med patienter behandlet med en TNF-alfa-hæmmer.

Efter afslutningen af EMA's gennemgang af disse data, er der vedtaget en række anbefalinger som specificeret i resuméet herover. Produktinformationen for Xeljanz og uddannelsesmateriale til læger og sundhedspersonale samt patienter vil blive opdateret i overensstemmelse hermed.

## Langtidssikkerhedsstudie A3921133 hos patienter med RA

Studiet ORAL surveillance (A3921133) var et stort (N=4.362) randomiseret, aktiv-kontrolleret klinisk studie med det mål at evaluere sikkerheden af tofacitinib ved to doser (5 mg to gange dagligt og 10 mg to gange dagligt) sammenlignet med behandling med en tumornekrosefaktor-alfa-hæmmer (TNF-alfa-hæmmere) hos patienter med RA på 50 år eller derover og med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor (defineret i protokollen som nuværende cigaretryger, højt blodtryk, lipoprotein med høj densitet (HDL) < 40 mg/dl, diabetes mellitus, tidligere koronararteriesygdom, familiær anamnese med præmatur koronar hjertesygdom, ekstraartikulær manifestation af reumatoid arthritis) - nogle af disse kardiovaskulære risikofaktorer er samtidig kendte risikofaktorer for malignitet.

De co-primære endepunkter for dette studie var bekræftede tilfælde af MACE og bekræftede maligniteter (undtagen NMSC). Studiet var et hændelsesdrevet studie, som også krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i tre år. De på forhånd specificerede kriterier for non-inferioritet blev ikke opfyldt for disse co-primære endepunkter, og det kliniske studie kunne ikke påvise, at tofacitinib er non-inferiørt ("ikke dårligere end") i forhold til TNF-alfa-hæmmere. Resultaterne peger på, at disse risici er forbundet med begge godkendte doseringer/dosisregimer (5 mg to gange dagligt, og 10 mg to gange dagligt, som dog kun er godkendt til UC).

### **MACE (herunder myokardieinfarkt)**

Der sås en stigning i antallet af ikke-dødeligt myokardieinfarkt hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hæmmer.

### **Incidensrate og risikoforhold for MACE og myokardieinfarkt**

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib kombineret<sup>b</sup></b>	<b>TNF-alfa-hæmmer</b>
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) pr. 100 patientår	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 TNF-alfa-hæmmer	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<b>Dødeligt MI<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) pr. 100 patientår	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. TNF-alfa-hæmmer	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<b>Ikke-dødeligt MI<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) pr. 100 patientår	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. TNF-alfa-hæmmer	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

<sup>a</sup> Behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt omfatter data fra patienter, som blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som et resultat af en ændring af studiet.

<sup>b</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

<sup>c</sup> Baseret på hændelser, der opstod under behandlingen eller inden for 60 dage efter seponering af behandlingen.

Forkortelser: MACE = alvorlige kardiovaskulære hændelser, MI = myokardieinfarkt, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = risikoforhold (hazard ratio), CI = konfidensinterval, Inf = uendelighed

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af MI (dødeligt og ikke-dødeligt) blev identificeret ved hjælp af en Cox-model med baglæns selektion: Alder  $\geq$  65 år, mand, nuværende eller tidligere ryger, diabetes i anamnesen og koronararteriesygdom i anamnesen (hvilket omfatter myokardieinfarkt, koronar hjertesygdom, stabil angina pectoris eller koronararterieindgreb).

### **Maligniteter med undtagelse af NMSC (herunder lungecancer og lymfom)**

Der sås en stigning i antallet af tilfælde med malignitet undtagen NMSC, især lungecancer og lymfom, hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hæmmer.

#### **Incidensrate og risikoforhold for maligniteter undtagen NMSC<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>b</sup></b>	<b>Tofacitinib kombineret<sup>c</sup></b>	<b>TNF-alfa- hæmmer</b>
<b>Maligniteter undtagen NMSC</b>				
IR (95% CI) pr. 100 patientår	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. TNF-alfa-hæmmer	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<b>Lungecancer</b>				
IR (95% CI) pr. 100 patientår	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. TNF-alfa-hæmmer	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<b>Lymfom</b>				
IR (95% CI) pr. 100 patientår	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. TNF-alfa-hæmmer	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

<sup>a</sup> Baseret på hændelser, der opstod under behandlingen eller efter afbrydelse af behandlingen, op til studiets afslutning.

<sup>b</sup> Behandlingsgruppen med 10 mg to gange dagligt omfatter data fra patienter, som blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som et resultat af en ændring af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: NMSC = non-melanom hudkræft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = risikoforhold (hazard ratio), CI = konfidensinterval

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af maligniteter undtagen NMSC blev identificeret ved hjælp af en multivariat Cox-model med baglæns selektion: Alder  $\geq$  65 år og nuværende eller tidligere ryger.

## **Indberetning af bivirkninger**

Sundhedspersoner mindes om fortsat at indrapportere alle formodede bivirkninger i forbindelse med ▼ Xeljanz® i overensstemmelse med det nationale spontane rapporteringssystem.

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
Danmark  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
Telefon: +45 44 88 95 95

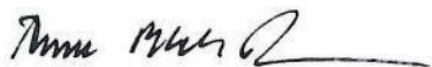
▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

## **Virksomhedens kontaktoplysninger**

Pfizers Medicinsk Information kan kontaktes via:

Tlf: 44 20 11 00  
e-mail: [Medical.Information@pfizer.com](mailto:Medical.Information@pfizer.com)

Med venlig hilsen  
Pfizer ApS



Anne Bloch Thomsen, MD, PhD  
Medicinsk Direktør, Danmark  
Pfizer ApS