

▼ Xeljanz® (tofacitinib): Initiale resultater fra et klinisk studie har identificeret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter (undtagen NMSC) ved brug af tofacitinib i forhold til behandling med TNF-alfa-hæmmere

Kære sundhedspersonale,

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

Resumé

- **Præliminære resultater fra et afsluttet studie med reumatoid artrit patienter (A3921133) antyder større risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og maligniteter (med undtagelse af non-melanom hudkræft (NMSC)) for tofacitinib sammenlignet med patienter behandlet med en TNF-alfa-hæmmer.**
- **Fordele og risici ved brug af tofacitinib skal fortsat overvejes, når der træffes beslutning om at ordinere eller fortsætte behandlingen af patienter med lægemidlet. Anbefalingerne i produktresuméet for tofacitinib skal stadig følges.**
- **Patienterne skal oplyses om, at de ikke må stoppe med at tage tofacitinib uden først at rådføre sig med sin læge og herudover tale med lægen, hvis de har spørgsmål eller bekymringer.**
- **Yderligere analyser af data fra studie A3921133 og deres potentielle betydning for produktresuméet til tofacitinib foretages for øjeblikket af EMA. Endelige konklusioner og anbefalinger vil blive kommunikeret, så snart analyserne er færdiggjorte.**

Baggrund for sikkerhedsinformationen

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

- Voksne patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit (RA) eller aktiv psoriasisartrit (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.

Langtidssikkerhedsstudie A3921133 hos patienter med RA

Studiet ORAL surveillance (A3921133) er 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 TNF-alfa-hæmmer hos patienter med RA på 50 år eller derover og med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor (defineret i protokollen som nuværende cigaretryger, højt blodtryk, HDL < 40 mg/dl, diabetes mellitus, tidligere coronararterie sygdom, familiær anamnese med præmatur koronar hjertesygdom, ekstraartikulær manifestation af reumatoid artrit) - nogle af disse kardiovaskulære risikofaktorer er samtidig kendte risikofaktorer for malignitet.

De to primære endepunkter for dette studie var MACE og maligniteter (undtagen NMSC). Studiet er et hændelsesdrevet studie som derudover kræver, at mindst 1.500 patienter skal følges i tre år. De på

forhånd specificerede kriterier for non-inferioritet blev ikke opfyldt for disse primære endepunkter, og det kliniske studie kunne ikke vise, 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).

De primære analyser omfattede 135 patienter med bekræftede tilfælde af MACE og 164 patienter med bekræftede tilfælde af maligniteter (undtagen NMSC). Den hyppigst rapporterede MACE var myokardieinfarkt. Den hyppigst rapporterede malignitet (undtagen NMSC) var lungekræft. Hos patienter med en øget prævalens af kendte risikofaktorer for MACE og malignitet (fx høj alder, rygning) sås en øget forekomst af hændelser på tværs af alle behandlingsgrupper.

Bekræftede tilfælde af MACE*

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt**	Tofacitinib Kombineret (begge doser)	TNF-alfa- hæmmere
Totalt antal patienter	1.455	1.456	2.911	1.451
Antal patienter med første hændelse inden for risikoperioden*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Personår	5.166,32	4.871,96	10.038,28	5.045,27
IR (95 % CI) (antal patienter med hændelse/100 personår)	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) for tofacitinib vs TNF-alfa-hæmmere	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

(*) Baseret på Cox proportional hazard-modellen.

(**) Behandlingsgruppen med 10 mg to gange dagligt omfatter patienter, som blev skiftet fra 10 mg to gange dagligt til 5 mg to gange dagligt som et resultat af en ændring af studiet i februar 2019.

(***) Risikoperioden var fra start af behandlingen op til 60 dage efter sidste dosis.

(****) Kriteriet for non-inferioritet blev ikke opfyldt for den primære sammenligning af de kombinerede tofacitinib doser i forhold til TNF-alfa-hæmmere, eftersom den øvre grænse for 95 % CI oversteg det på forhånd specificerede kriterie for non-inferioritet på 1,8, dvs, 1,94 >1,8.

Bekræftede tilfælde af maligniteter undtagen NMSC*

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt**	Tofacitinib kombineret (begge doser)	TNF-alfa- hæmmere
Total antal patienter	1.455	1.456	2.911	1.451
Antal patienter med første hændelse inden for risikoperioden*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Personår	5.491,48	5.311,71	10.803,19	5.482,30
IR (95 % CI) (antal patienter med hændelse/100 personår)	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) for tofacitinib vs TNF- alfa-hæmmere	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(*) Baseret på Cox proportional hazard-modellen.

(**) Behandlingsgruppen med 10 mg to gange dagligt omfatter patienter, som blev skiftet fra 10 mg to gange dagligt til 5 mg to gange dagligt som et resultat af en ændring af studiet i februar 2019.

(***) Risikoperioden inkluderede al tilgængelig opfølgning uanset behandlingseksponering.

(****) Kriteriet for non-inferioritet blev ikke opfyldt for den primære sammenligning af de kombinerede tofacitinib doser i forhold til TNF-alfa-hæmmere, eftersom den øvre grænse for 95 % CI oversteg det på forhånd specificerede kriterie for non-inferioritet på 1,8, dvs, 2,09 >1,8.

Yderligere analyser af data fra studie A3921133 og deres potentielle betydning for produktresuméet for tofacitinib foretages for øjeblikket af EMA. Endelige konklusioner og anbefalinger vil blive kommunikeret, så snart analyserne er færdiggjorte.

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersoner anmodes om fortsat at indrapportere alle formodede bivirkninger i forbindelse med Xeljanz ▼ via det nationale spontane rapporteringssystem.

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Danmark

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Telefon: +45 44 88 95 95

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

Virksomhedens kontaktoplysninger

Pfizers afdeling for medicinsk information

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

Med venlig hilsen



Anne Bloch Thomsen, MD, PhD

Medicinsk Direktør, Danmark

Pfizer ApS

Produktresuméet kan findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

<https://www.ema.europa.eu/en>