

[Mottaker  
Postadresse  
Postnummer og sted]

6. juli 2021

## ▼Xeljanz (tofacitinib): Økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser og maligniteter ved bruk av tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hemmere

Kjære helsepersonell,

Pfizer ønsker, i samarbeid med European Medicines Agency (EMA) og Statens legemiddelverk, å informere om følgende:

### Sammendrag

- **I den fullførte kliniske studien (A3921133) hos pasienter med revmatoid artritt (RA) som var 50 år eller eldre med minst en ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble en økt forekomst av hjerteinfarkt observert med tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hemmere.**
- **Studien viste også en økt forekomst av maligniteter (unntatt non melanoma skin cancer (NMSC) dvs. non-melanom hudkreft) ved bruk av tofacitinib, sammenlignet med TNF-alfa-hemmere. Dette gjelder spesielt lungekreft og lymfom.**
- **Tofacitinib skal kun brukes til følgende pasientgrupper dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige: Eldre over 65 år, røykere eller tidligere røykere, samt pasienter med andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller maligniteter.**
- **Forskrivende leger bør diskutere med pasienten risikoen forbundet med bruk av Xeljanz, inkludert hjerteinfarkt, lungekreft og lymfom.**

### Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Tofacitinib er en JAK-hemmer med følgende godkjente indikasjoner:

- voksne pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA) eller aktiv psoriasisartritt (PsA) som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante mot ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler.
- voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons eller som ikke tolererte konvensjonell behandling eller et biologisk middel.

I mars 2021 ble det sendt skriftlig kommunikasjon til helsepersonell, der de ble informert om at data fra en fullført klinisk studie (A3921133) hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre, med minst en ekstra kardiovaskulær risikofaktor, antyder en høyere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser (Major adverse cardiovascular events (MACE)) og maligniteter (unntatt NMSC) med tofacitinib sammenlignet med pasienter behandlet med en TNF-alfa-hemmer.

Etter at EMA har avsluttet sin gjennomgang av disse dataene, er anbefalinger vedtatt som spesifisert i sammendraget ovenfor. Produktinformasjonen til Xeljanz og opplæringsmaterieell for helsepersonell og pasienter vil bli oppdatert med tilsvarende tekst.

## Langsiktig sikkerhetsstudie A3921133 hos pasienter med RA

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N = 4362) randomisert, aktivt kontrollert klinisk studie for evaluering av sikkerheten til tofacitinib ved to doser (5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig) vs. en TNF-alfahemmer. Studiedeltakere var pasienter med RA som var 50 år eller eldre og hadde minst en ekstra kardiovaskulær risikofaktor (definert i protokollen som nåværende sigarettøyker, høyt blodtrykk, HDL <1.03 mmol/L, diabetes mellitus, historikk med koronararteriesykdom, familiehistorikk med prematur koronarsykdom, ekstraartikulær sykdom forbundet med RA), hvorav noen også er kjente risikofaktorer for malignitet.

De primære endepunktene for denne studien var fastslått MACE og fastslåtte maligniteter (med unntak av NMSC). Studien var en hendelsesdrevet studie som også krevde at minst 1500 pasienter ble fulgt i 3 år. Forhåndsbestemte kriterier 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 to» TNF-alfa-hemmere. Resultatene antyder at disse risikoene er forbundet med begge godkjente doseringer (5 mg to ganger daglig, og 10 mg to ganger daglig som er godkjent kun ved ulcerøs kolitt).

### MACE (inkludert hjerteinfarkt)

En økning i ikke-dødelig hjerteinfarkt ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-alfa-hemmer.

### Forekomst og hasardratio for MACE og hjerteinfarkt

|   | Tofacitinib 5 mg to ganger daglig | Tofacitinib 10 mg to ganger daglig <sup>a</sup> | Tofacitinib Begge doser kombinert <sup>b</sup> | TNF-alfa-hemmere  |
|---|-----------------------------------|---|--|-------------------|
| <b>MACE<sup>c</sup></b>                       |                                   |   |  |                   |
| IR (95% KI) per 100 pasientår                 | 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% KI) vs TNFi                           | 1,24 (0,81, 1,91)                 | 1,43 (0,94, 2,18)                               | 1,33 (0,91, 1,94)                              |                   |
| <b>Dødelig hjerteinfarkt<sup>c</sup></b>      |                                   |   |  |                   |
| IR (95% KI) per 100 pasientår                 | 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% KI) vs TNFi                           | 0,00 (0,00, Inf)                  | 1,03 (0,21, 5,11)                               | 0,50 (0,10, 2,49)                              |                   |
| <b>Ikke-dødelig hjerteinfarkt<sup>c</sup></b> |                                   |   |  |                   |
| IR (95% KI) per 100 pasientår                 | 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% KI) vs TNFi                           | 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 ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig grunnet studiemodifikasjon.

<sup>b</sup> Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

<sup>c</sup> Basert på hendelser under behandling eller innen 60 dager etter avsluttet behandling.

Forkortelser: MACE = alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, Inf = uendelig

Følgende prediktive faktorer for utvikling av hjerteinfarkt (dødelig og ikke-dødelig) ble identifisert ved hjelp av en multivariat Cox-modell (backward selection): alder  $\geq 65$  år, mann, nåværende eller tidligere røyking, historikk med diabetes og historikk med koronararteriesykdom (som inkluderer hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, stabil angina pectoris eller koronararterieoperasjoner).

### **Maligniteter (med unntak av NMSC), inkludert lungekreft og lymfom**

En økning i maligniteter (med unntak av NMSC), spesielt lungekreft og lymfom, ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer.

#### **Forekomst og hasardratio for maligniteter med unntak av NMSC<sup>a</sup>**

|                                  | <b>Tofacitinib 5 mg to ganger daglig</b> | <b>Tofacitinib 10 mg to ganger daglig<sup>b</sup></b> | <b>Tofacitinib Begge doser kombinert<sup>c</sup></b> | <b>TNF-alfa-hemmere</b> |
|----------------------------------|--|---|--|-------------------------|
| <b>Maligniteter unntatt NMSC</b> |  |   |  |                         |
| IR (95% KI) per 100 pasientår    | 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% KI) vs TNFi              | 1,47 (1,00, 2,18)                        | 1,48 (1,00, 2,19)                                     | 1,48 (1,04, 2,09)                                    |                         |
| <b>Lungekreft</b>                |  |   |  |                         |
| IR (95% KI) per 100 pasientår    | 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% KI) vs TNFi              | 1,84 (0,74, 4,62)                        | 2,50 (1,04, 6,02)                                     | 2,17 (0,95, 4,93)                                    |                         |
| <b>Lymfom</b>                    |  |   |  |                         |
| IR (95% KI) per 100 pasientår    | 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% KI) vs TNFi              | 3,99 (0,45, 35,70)                       | 6,24 (0,75, 51,86)                                    | 5,09 (0,65, 39,78)                                   |                         |

<sup>a</sup> Basert på hendelser under behandling eller etter avsluttet behandling, til endt studie.

<sup>b</sup> Behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig grunnet studiemodifikasjon.

<sup>c</sup> Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: NMSC = ikke-melanom hudkreft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall

Følgende prediktive faktorer for utvikling av maligniteter med unntak av NMSC ble identifisert ved bruk av en multivariat Cox-modell (backward selection): alder  $\geq 65$  år og nåværende eller tidligere røyking.

## Rapportering av bivirkninger

Helsepersonell bes om å fortsette å rapportere mistenkte bivirkninger assosiert med Xeljanz▼ i samsvar med det nasjonale spontane rapporteringssystemet.

Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

[www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Ved spørsmål, vennligst kontakt Pfizer Medical Information:

[www.pfizer.com/products/product-contact-information](http://www.pfizer.com/products/product-contact-information).

Pfizer AS



Erik Hjelvin, MD  
Medisinsk direktør