

*Den här säkerhetsinformationen distribueras till alla reumatologer, gastroenterologer, kardiologer och specialistläkare inom internmedicin. För övrigt ombes överläkare på kliniker med dessa specialiteter att se till att också läkaren under specialistutbildning får den här säkerhetsinformationen. Informationen distribueras också till specialister i allmänmedicin och till apotek.*



**Pfizer**  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

24.3.2021

**XELJANZ (tofacitinib): Initiala resultat från klinisk studie som rör ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser och maligniteter (undantaget NMSC) vid användning av tofacitinib jämfört med TNF-alfa-hämmare**

Till hälso- och sjukvårdspersonal:

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) vill Pfizer informera om följande:

**Sammanfattning**

- **Preliminära data från en slutförd klinisk studie med patienter som har reumatoid artrit (A3921133) tyder på en högre risk för allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) och maligniteter (undantaget icke-melanom hudcancer [NMSC]) för tofacitinib jämfört med patienter som behandlas med TNF-alfa-hämmare.**
- **Fortsätt att överväga nyttan och riskerna med tofacitinib vid beslut om huruvida läkemedlet ska förskrivas eller fortsätta användas av patienter. Fortsätt att följa rekommendationerna som anges i produktresumén för tofacitinib.**
- **Informera patienterna om att de inte ska sluta ta tofacitinib utan att först tala med hälso- och sjukvårdspersonal och att de skall tala med hälso- och sjukvårdspersonal vid eventuella frågor eller funderingar.**
- **Ytterligare utvärdering av data från studie A3921133 och dess möjliga inverkan på produktinformationen för tofacitinib pågår hos EMA. Finala slutsatser och rekommendationer kommer att kommuniceras så snart som utvärderingen har slutförts.**

## Bakgrund till riskerna

Tofacitinib är en JAK-hämmare och är indicerat för behandling av:

- vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit (RA) eller aktiv psoriasisartrit (PsA) som inte haft tillräcklig effekt eller är intoleranta mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel
- vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som har fått otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller biologiska läkemedel.

## Studie A3921133 avseende långtidssäkerhet hos patienter med RA

Studien ORAL Surveillance (A3921133) är en stor (N=4 362) randomiserad aktiv-kontrollerad klinisk studie med syfte att utvärdera säkerheten för tofacitinib vid två doser (5 mg två gånger dagligen och 10 mg två gånger dagligen) jämfört med en tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-alfa-hämmare) hos patienter med RA. Patienterna i studien var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor (i protokollet definierat som rökare (cigaretter), högt blodtryck, högdensitetslipoprotein [HDL] < 1,0 mmol/l, diabetes mellitus, kranskärslsjukdom i anamnesen, tidig kranskärslsjukdom i familjeanamnesen, extraartikulär RA-sjukdom), av vilka en del också är kända riskfaktorer för malignitet.

Co-primära effektmått i denna studie var händelser bedömda som MACE och händelser bedömda som maligniteter (undantaget NMSC). Studien är en händelse-driven studie som också kräver att minst 1 500 patienter följs i 3 år. De förspecificerade kriterierna för non-inferiority ("inte sämre än") för dessa co-primära effektmått uppnåddes inte och den kliniska studien kunde inte visa att tofacitinib inte är sämre än (non-inferior) TNF-alfa-hämmare. Resultaten tyder på att dessa risker finns vid båda godkända doserna/doseringsregimerna (5 mg två gånger dagligen samt 10 mg två gånger dagligen som endast är godkänt för ulcerös kolit).

De primära analyserna omfattade 135 deltagare med bedömd MACE och 164 med bedömd malignitet (undantaget NMSC). Den kardiovaskulära händelse (MACE) som rapporterades mest var hjärtinfarkt. Den malignitet (undantaget NMSC) som rapporterades mest var lungcancer. Hos deltagare med en högre prevalens av kända riskfaktorer för MACE och malignitet (t.ex. högre ålder, rökning) observerades en högre förekomst av händelser i samtliga behandlingsgrupper

*Bedömda allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)\**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gånger dagligen</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gånger dagligen**</b>	<b>Tofacitinib doser Kombinerad</b>	<b>TNF-alfa- hämmare</b>
Totalt antal deltagare	1 455	1 456	2 911	1 451
Antalet deltagare med en första händelse inom riskperioden*** (%)	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
Incidens (95 % KI) (antalet deltagare med händelse/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 % KI) för tofacitinib vs TNF-alfa-hämmare	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

HR = riskkvot, KI = konfidensintervall

\*Baserat på Cox proportionella hazardmodell.

\*\*I gruppen som fick 10 mg 2 gånger dagligen ingår patienter som bytte från 10 mg 2 gånger dagligen till 5 mg 2 gånger dagligen efter en ändring av studien som gjordes i februari 2019.

\*\*\*Riskperioden omfattar tiden från behandlingsstart till 60 dagar efter den sista dosen.

\*\*\*\*Kriteriet för non-inferiority var inte uppfyllt för den primära jämförelsen mellan de sammanslagna tofacitinibdoserna och TNF-alfa-hämmaren, eftersom den övre gränsen för 95-procentigt KI översteg det förspecificerade kriteriet för non-inferiority på 1,8, d.v.s. 1,94 > 1,8.

*Bedömda maligniteter undantaget NMSC\**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gånger dagligen</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gånger dagligen**</b>	<b>Tofacitinib doser Kombinerad</b>	<b>TNF-alfa- hämmare</b>
Totalt antal deltagare	1 455	1 456	2 911	1 451
Antalet deltagare med en första händelse inom riskperioden*** (%)	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
Incidens (95 % KI) (antalet deltagare med händelse/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 % KI) för tofacitinib vs TNF-alfa-hämmare	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

HR = riskkvot, KI = konfidensintervall

\*Baserat på Cox proportionella hazardmodell.

\*\*I gruppen som fick 10 mg 2 gånger dagligen ingår patienter som bytte från 10 mg 2 gånger dagligen till 5 mg 2 gånger dagligen efter en ändring av studien som gjordes i februari 2019.

\*\*\*Riskperioden omfattade all tillgänglig uppföljning oavsett behandlingsexponering.

\*\*\*\*Kriteriet för non-inferiority var inte uppfyllt för den primära jämförelsen mellan de sammanslagna tofacitinibdoserna och TNF-alfa-hämmaren, eftersom den övre gränsen för 95-procentigt KI översteg det förspecificerade kriteriet för non-inferiority på 1,8, d.v.s. 2,09 > 1,8.

Ytterligare utvärdering av data från studie A3921133 och dess möjliga inverkan på produktinformationen för tofacitinib pågår. Finala slutsatser och rekommendationer kommer att kommuniceras så snart som utvärderingen har slutförts.

### **Biverkningsrapportering**

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Fimea:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

eller till innehavare av godkännande för försäljning:

E-mail: [FIN.AEReporting@pfizer.com](mailto:FIN.AEReporting@pfizer.com)

Pfizer Oy

Säkerhetsövervakning

Datagränden 4

00330 Helsingfors

Tel. (09) 430 040

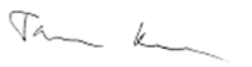
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning med märket av svart triangel ▼ i produktinformationen och bipacksedeln. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

### **Kontakt på Pfizer Oy**

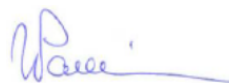
För ytterligare information vänligen kontakta Pfizers medicinska information på följande telefonnummer:

Tel (09) 430 040 (telefonväxel) eller e-mail: [Medical.Information@pfizer.com](mailto:Medical.Information@pfizer.com).

Med vänlig hälsning



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD  
Medicinsk Chef  
Inflammation och Immunologi  
Pfizer Inc.



Jaakko Parkkinen  
Medicinsk Direktör  
Pfizer Oy