

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

6.7.2021

▼ Xeljanz (tofacitinib): Ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser och maligniteter 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

- **I den slutförda kliniska prövningen (A3921133) med patienter som hade reumatoid artrit (RA), som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökad incidens av hjärtinfarkt med tofacitinib jämfört med TNF-alfa-hämmare.**
- **Studien visade också en ökad incidens av maligniteter undantaget icke-melanom hudcancer (NMSC), huvudsakligen lungcancer och lymfom, med tofacitinib jämfört med TNF-alfa-hämmare.**
- **Endast om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ ska tofacitinib användas till följande patientgrupper: patienter över 65 år, rökare eller tidigare rökare, patienter med andra riskfaktorer för kardiovaskulära händelser och maligniteter.**
- **Förskrivare borde diskutera riskerna med användningen av XELJANZ, inklusive hjärtinfarkt, lungcancer och lymfom, med sina patienter.**

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.

I mars 2021 skickades ett brev till hälso- och sjukvårdspersonal med information om att data från en slutförd klinisk prövning (A3921133) med patienter som hade RA, som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, tyder på en högre risk för allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) och maligniteter undantaget icke-melanom hudcancer (NMSC) med tofacitinib, jämfört med patienter som behandlats med en TNF-alfa-hämmare.

Efter att EMA har genomfört en granskning av dessa data, har rekommendationer antagits enligt vad som anges i ”Sammanfattning” ovan. Produktinformationen för Xeljanz och utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kommer att uppdateras i enlighet med detta.

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, TNFi) 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, kranskärlssjukdom i anamnesen, tidig kranskärlssjukdom 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 var en händelsestyrd studie som också krävde att minst 1 500 patienter skulle följas 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 antyder att dessa risker kann associeras till båda godkända doserna (5 mg två gånger dagligen samt 10 mg två gånger dagligen som endast är godkänt för ulcerös kolit).

MACE (inklusive hjärtinfarkt)

En ökning av icke-dödlig hjärtinfarkt observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-alfa-hämmare.

Incidenstal och hazardkvot för MACE och hjärtinfarkt

	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen	Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen ^a	Tofacitinib totalt ^b	TNF-hämmare
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 PY	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) jämfört med TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
MI med dödlig utgång^c				
IR (95 % KI) per 100 PY	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) jämfört med TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Icke-dödlig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 PY	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) jämfört med TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg två gånger dagligen inkluderar data från patienter som bytte från tofacitinib 10 mg två gånger dagligen till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen till följd av en ändring av studien.

^b Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen sammantaget.

^c Baserat på händelser som inträffar vid behandling eller inom 60 dagar efter avslutad behandling. Förkortningar: MACE = allvarliga kardiovaskulära händelser, MI = hjärtinfarkt, TNF = tumörnekrosfaktor, IR = incidenstal, HR = hazardkvot, KI = konfidensintervall, PY = patientår

Följande prediktiva faktorer för utveckling av hjärtinfarkt (dödlig och icke-dödlig utgång) identifierades med hjälp av en multivariabel Cox-modell med bakåtriktad selektion: ≥ 65 år, mankön, nuvarande eller tidigare rökare, diabetes i anamnesen och kransartärsjukdom i anamnesen (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärslsjukdom, stabil angina pectoris eller kransartäringrepp).

Maligniteter undantaget NMSC (inklusive lungcancer och lymfom)

En ökning av maligniteter undantaget NMSC, i synnerhet lungcancer och lymfom, observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Incidenstal och hazardkvot för maligniteter undantaget NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen	Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen ^b	Tofacitinib totalt ^c	TNF-hämmare
Maligniteter undantaget NMSC				
IR (95 % KI) per 100 PY	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) jämfört med TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungcancer				
IR (95 % KI) per 100 PY	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) jämfört med TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfom				
IR (95 % KI) per 100 PY	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) jämfört med TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Baserat på händelser som inträffar under behandling eller efter avslutad behandling fram till slutet av studien.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg två gånger dagligen inkluderar data från patienter som bytte från tofacitinib 10 mg två gånger dagligen till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen till följd av en ändring av studien.

^c Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen sammantaget. Förkortningar: NMSC = icke-melanom hudcancer, TNF = tumörnekrosfaktor, IR = incidenstal, HR = hazardkvot, KI = konfidensintervall, PY = patientår

Följande prediktiva faktorer för utveckling av maligniteter, undantaget NMSC, identifierades med hjälp av en multivariabel Cox-modell med bakåtriktad selektion: ≥ 65 år och nuvarande eller tidigare rökare.

Biverkningsrapportering

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

webbplats: 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
Pfizer Oy
Säkerhetsövervakning
Datagränden 4
00330 Helsingfors
Tel. (09) 430 040

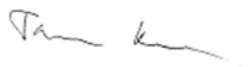
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning med märket av svart triangel ▼ i produktinformationen och bipacksedeln. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det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

Kontakt på Pfizer Oy

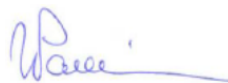
För ytterligare information vänligen kontakta Pfizers medicinska information på följande telefonnummer:

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

Med vänlig hälsning



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



Jaakko Parkkinen
Medicinsk Direktör
Pfizer Oy