

Sicherheitsstudie ORAL Surveillance: Malignom-Risiko bei Tofacitinib vs. TNF-Inhibitoren

Datum: 26.09.2022

Original Titel:

Malignancies in Patients Aged ≥ 50 Years with RA and ≥ 1 Additional Cardiovascular Risk Factor: Results from a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors [abstract]

MedWiss – In der Sicherheitsstudie ORAL Surveillance (NCT02092467) wurde ermittelt, ob sich Behandlungen mit Tofacitinib versus TNF-Inhibitoren (TNFi) im Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung unterscheiden. Dies basierte auf einem beobachteten Anstieg von Lipiden und Malignomen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) nach Tofacitinib-Therapie im Phase-3-Entwicklungsprogramm.

In der Sicherheitsstudie ORAL Surveillance (NCT02092467) wurde ermittelt, ob sich Behandlungen mit Tofacitinib versus TNF-Inhibitoren (TNFi) im Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung unterscheiden. Dies basierte auf einem beobachteten Anstieg von Lipiden und Malignomen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) nach Tofacitinib-Therapie im Phase-3-Entwicklungsprogramm.

Methoden:

Die ORAL Surveillance-Studie wurde randomisiert und offen durchgeführt und erfasste die Sicherheit der RA-Behandlung über einen längeren Zeitraum. Zentrales Thema der Studie der Phase 3b/4 war die Nicht-Unterlegenheit von Tofacitinib vs. TNFi. In die Studie wurden RA-Patienten ab 50 Jahren eingeschlossen, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen und ungenügend auf MTX ansprachen. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert und Open-Label entweder Tofacitinib (5 oder 10 mg zweimal täglich) oder ein TNFi (Nordamerika: Adalimumab, 40 mg zweiwöchentlich, übrige Welt: Etanercept, 50 mg wöchentlich). Die MTX-Basistherapie wurde beibehalten.

Für jeden Behandlungsarm wurden die Inzidenzraten (IR) aller Malignome über bis zu 72 Monate erfasst. Aus der Patientenzahl und Beobachtungsdauer ermittelten die Studienautoren Ereignisse pro 100 Patientenjahre, mit Fokus auf drei Gruppen von Malignomen: Alle bis auf nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC), ausschließlich NMSC sowie für einzelne Krebsarten nach Häufigkeit der Ereignisse. Für die Malignom-Gruppen außer NMSC wurde post hoc die *Number Needed to Harm* (NNH) bestimmt, entsprechend der Zahl an zusätzlichen Patientenjahren, die notwendig wäre für ein weiteres Ereignis. Darüber hinaus wurde der Einfluss zusätzlicher Risikofaktoren (z. B. höheres Alter, Rauchen, geographische Region, i.e. TNFi-Art) für alle Malignome post hoc analysiert.

Ergebnisse:

4 362 Patienten im durchschnittlichen Alter von 61 Jahre, davon 78 % Frauen und 49 % aktuelle oder ehemalige Raucher, wurden behandelt:

- Tofacitinib 5 mg: n = 1 455
- Tofacitinib 10 mg: n = 1 456
- TNFi: n = 1 451

In der Analyse der demografischen Baseline-Unterschiede traten verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung von Malignomen hervor. Demnach waren das Alter (über 65 vs. unter 65 Jahren) und der Raucherstatus (aktueller/ehemaliger Raucher vs. nie geraucht) die bedeutendsten unabhängigen Gesamtrisikofaktoren für alle Malignome. Diese Risikofaktoren spielten zudem unabhängig von der jeweiligen Behandlung die wichtigste Rolle, traten also in allen Behandlungsarmen zum Vorschein. Demnach war das Risiko für Malignome bei Patienten über 65 Jahren etwa verdoppelt im Vergleich zu Patienten zwischen 50 und 65 Jahren (Hazard Ratio, HR: 2,04; 95 % Konfidenzintervall, KI: 1,49 – 2,78). Raucher hatten ein mehr als doppelt so hohes Risiko im Vergleich zu Patienten, die nie geraucht hatten, unabhängig davon, ob sie aktuell rauchten (HR: 2,61; 95 % KI: 1,79 – 3,81), oder ehemalige Raucher waren (HR: 2,53; 95 % KI: 1,72 – 3,73).

Die Inzidenzraten unterschieden sich jedoch numerisch auch zwischen den Behandlungen. Die Hazard Ratio für Malignome außer NMSC betrug 1,48 (95 % KI: 1,04 – 2,09) im Vergleich von Tofacitinib vs. TNFi. Rechnerisch ergab sich daraus eine NNH für alle Malignome außer NMSC von 276 Patientenjahren für Tofacitinib (5 mg) bzw. 275 Patientenjahren für Tofacitinib (10 mg) im Vergleich zu den TNFi. Bei Stratifizierung nach Risikofaktoren wie Alter und Raucherstatus unterschieden sich die Inzidenzraten jedoch behandlungsabhängig zwar numerisch, nicht aber statistisch.

Neben NMSC waren Lungenkrebs (mehr Fälle in den Tofacitinib-Armen) und Brustkrebs (mehr Fälle im TNFi-Arm) die am häufigsten berichteten Krebsarten, betrafen also die größte Anzahl von Patienten in der Studie. Zudem unterschieden sich Inzidenzen bei Patienten in Nordamerika von denen in der übrigen Welt und deuteten so auf einen Unterschied zwischen den beiden hier verglichenen TNFi.

Schlussfolgerung:

Das Malignom-Risiko erwies sich in der Langzeit-Sicherheitsstudie bei RA-Patienten vor allem abhängig von Alter (> 65 Jahren) und Raucherstatus (aktuelle oder ehemalige Raucher) als erhöht. Die Inzidenzraten für Malignome unterschieden sich zwar numerisch bei Patienten mit Tofacitinib im Vergleich zu TNFi, je nach betrachteter Krebsart, spielten jedoch im Vergleich zu den Baseline-Risikofaktoren eine deutlich geringere Rolle. Höheres Alter (≥ 65 vs. 50 – 65 Jahre) und aktuelles/früheres Rauchen (vs. nie geraucht) waren unabhängige Risikofaktoren für eine Erhöhung der Malignitätsrate bei allen Behandlungen. Die Studie demonstriert, dass besonders bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren wie Rauchen und fortgeschrittenes Alter die Krebs-Vorsorge stärker in den Fokus rücken sollte und auch individuell die Therapiewahl beeinflussen kann.

Weitere Informationen

[Fachinformation Xeljanz®](#), Stand Juni 2022

// Link zum Pflichttext von XELJANZ: <http://bit.ly/2PbOT8x> //

Mit freundlicher Unterstützung von Pfizer

Referenzen:

Curtis J, Yamaoka K, Chen Y, Gunay L, Sugiyama N, Connell C, Wang C, Wu J, Menon S, Vranic I, Gomez-Reino J. Malignancies in Patients Aged ≥ 50 Years with RA and ≥ 1 Additional Cardiovascular Risk Factor: Results from a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/malignancies-in-patients-aged-%e2%89%a5-50-years-with-ra-and-%e2%89%a5-1-additional-cardiovascular-risk-factor-results-from-a-phase-3b-4-randomized-safety-study-of-tofacitinib-vs-tnf-inhibitors/>. Accessed December 6, 2021