



7 - 2 - 2022



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,  
Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,  
Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,  
Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,  
Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,  
for the ORAL Surveillance Investigators\*

### Υπόβαθρο – Σκοπός

- Η αύξηση των λιπιδίων και των περιπτώσεων καρκίνου στις μελέτες του κλινικού προγράμματος του tofacitinib (tofa) οδήγησαν τον FDA να ζητήσει τη διεξαγωγή μιας ειδικής κλινικής μελέτης του tofa σε σύγκριση με αναστολέα TNF (TNFi) σε ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου
- Σκοπός της μελέτης ORAL Surveillance ήταν η σύγκριση της ασφάλειας του tofa με τους TNFi, αναφορικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE) και τις κακοήθειες

### Μέθοδοι

- Τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη μη κατωτερότητας, μετά την έγκριση του φαρμάκου, με καταληκτικό σημείο ασφάλειας, σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) παρά την αγωγή με μεθοτρεξάτη
- Οι ασθενείς έπρεπε να είναι  $\geq 50$  ετών με ένα τουλάχιστον επιπρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου
- Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 να λάβουν tofa σε δόση 5 mg ή 10 mg δις ημερησίως ή TNFi
- Τα πρωτογενή καταληκτικά τελικά σημεία ήταν η επίπτωση των MACE και των καρκίνων, με εξαίρεση τον μη μελανωματικό καρκίνο δέρματος
- Η μη κατωτερότητα του tofa θα αποδεικνυόταν, αν το άνω όριο του 95% CI για τον σχετικό κίνδυνο (hazard ratio, HR) ήταν λιγότερο από 1.8 για τις συνδυαστικές δόσεις του tofa συγκριτικά με τους TNFi

### Αποτελέσματα

- Συνολικά 1455 ασθενείς έλαβαν tofa 5 mg δις ημερησίως, 1456 tofa 10 mg δις ημερησίως, και 1451 έλαβαν TNFi
- Μετά από διάμεσο follow-up 4.0 ετών, η επίπτωση των MACE και των καρκίνων ήταν υψηλότερη για το tofa συνολικά (3.4% [98 ασθενείς] και 4.2% [122 ασθενείς], αντίστοιχα) συγκριτικά με τους TNFi (2.5% [37 ασθενείς] και 2.9% [42 ασθενείς])
- Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.33 (95% CI 0.91 ως 1.94) για τα MACE και 1.48 (95% CI 1.04 ως 2.09) για τον καρκίνο. Η μη κατωτερότητα του tofa δεν αποδείχτηκε
- Η επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων, του έρπητα ζωστήρα (σοβαρού και μη σοβαρού) και του μη μελανωματικού καρκίνου δέρματος ήταν υψηλότερη με το tofa συγκριτικά με τους TNFi

### Συμπεράσματα

- Στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη που συνέκρινε τις δόσεις tofa συνδυαστικά με έναν TNFi σε ένα πληθυσμό αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ο κίνδυνος για εμφάνιση MACE και καρκίνου ήταν υψηλότερος με το tofa, το οποίο δεν πέτυχε κριτήριο μη κατωτερότητας
- Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές με το tofa

Ytterberg SR, et al. *N Engl J Med* 2022;386:316-26  
doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)