



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 08.07.2021
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (außer nicht-melanozytärem Hautkrebs/NMSC) unter der Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Alpha-Inhibitoren

XELJANZ 5 mg Filmtabletten
XELJANZ 10 mg Filmtabletten
XELJANZ 11 mg Retardtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/001-004,014
Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/005-009
Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/010-013

Zulassungsinhaber: Pfizer

Wirksamer Bestandteil: Tofacitinib

Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor und ist als Behandlung zugelassen für

- erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (RA) oder mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (UC), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung:

- In der abgeschlossenen klinischen Studie (A3921133) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen



kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet.

- Die Studie zeigte auch eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere von Lungenkrebs und Lymphomen, unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren.
- Tofacitinib sollte bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.
- Verordner sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von Tofacitinib verbunden sind, einschließlich Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken:

Im März 2021 wurde eine schriftliche Mitteilung an Angehörige von Gesundheitsberufen versandt, in der sie darüber informiert wurden, dass Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Studie (A3921133) bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, auf ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs [NMSC]) unter Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor (TNF-alpha-Inhibitor) behandelt wurden, hinweisen.

Nach Abschluss eines Prüfverfahrens dieser Daten durch die EMA wurden die Empfehlungen, wie in der obigen "Zusammenfassung" angegeben, angenommen. Die Produktinformation von Tofacitinib und die Aufklärungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal und Patienten werden entsprechend aktualisiert.

Langzeit-Sicherheitsstudie A3921133 bei Patienten mit RA

Die Studie ORAL Surveillance (A3921133) war eine große (N=4.362) randomisierte, aktiv-kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Sicherheit von Tofacitinib in zwei Dosierungen (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen (im Protokoll definiert als aktueller Raucher, Bluthochdruck, High-Density-Lipoprotein [HDL] <40 mg/dL, Diabetes mellitus, vorbestehende koronare arterielle Verschlusskrankheit, familiäre Vorbelastung für vorzeitige koronare Herzerkrankung, extraartikuläre Manifestationen der RA), von denen einige auch bekannte Risikofaktoren für maligne Erkrankungen sind.

Die ko-primären Endpunkte dieser Studie waren adjudizierte MACE und adjudizierte maligne Erkrankung (ausgenommen NMSC). Bei der Studie handelte es sich um eine ereignisgesteuerte



Studie, die außerdem eine Beobachtung von mindestens 1.500 Patienten über 3 Jahre vorsah. Die vordefinierten Nicht-Unterlegenheits-Kriterien wurden für diese ko-primären Endpunkte nicht erfüllt, und die Studie konnte nicht zeigen, dass Tofacitinib den TNF-alpha-Inhibitoren nicht unterlegen ("nicht schlechter als") ist. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Risiken mit beiden zugelassenen Dosierungen/Dosierungsschemata (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich, von denen die letztere nur bei CU zugelassen ist) bestehen.

MACE (einschließlich Myokardinfarkt)

Bei Patienten, die mit Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren behandelt wurden, wurde ein Anstieg von nicht-tödlichen Myokardinfarkten beobachtet.

Inzidenzrate und Hazard Ratio für MACE und Myokardinfarkt

	Tofacitinib 5 mg 2x tgl.	Tofacitinib 10 mg 2x tgl.^a	Tofacitinib Gesamt^b	TNF- Inhibitor
MACE^c				
<i>IR (95% KI) pro 100 PJ</i>	<i>0,91 (0,67; 1,21)</i>	<i>1,05 (0,78; 1,38)</i>	<i>0,98 (0,79; 1,19)</i>	<i>0,73 (0,52; 1,01)</i>
<i>HR (95% KI) vs TNFi</i>	<i>1,24 (0,81; 1,91)</i>	<i>1,43 (0,94; 2,18)</i>	<i>1,33 (0,91; 1,94)</i>	
Tödliche MI^c				
<i>IR (95% KI) pro 100 PJ</i>	<i>0,00 (0,00; 0,07)</i>	<i>0,06 (0,01; 0,18)</i>	<i>0,03 (0,01; 0,09)</i>	<i>0,06 (0,01; 0,17)</i>
<i>HR (95% KI) vs TNFi</i>	<i>0,00 (0,00; Inf)</i>	<i>1,03 (0,21; 5,11)</i>	<i>0,50 (0,10; 2,49)</i>	
Nicht-tödliche MI^c				
<i>IR (95% KI) pro 100 PJ</i>	<i>0,37 (0,22; 0,57)</i>	<i>0,33 (0,19; 0,53)</i>	<i>0,35 (0,24; 0,48)</i>	<i>0,16 (0,07; 0,31)</i>
<i>HR (95% KI) vs TNFi</i>	<i>2,32 (1,02; 5,30)</i>	<i>2,08 (0,89; 4,86)</i>	<i>2,20 (1,02; 4,75)</i>	

^a Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich enthält Daten von Patienten, die aufgrund einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.

^b Kombiniert Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.



^c Basierend auf Ereignissen, die während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Behandlung auftraten.

Abkürzungen: MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, MI = Myokardinfarkt, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre, Inf = unendlich

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung eines MI (tödlich und nicht tödlich) wurden mit Hilfe eines multivariaten Cox-Modells mit Rückwärtsselektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre, männlich, aktuelles oder früheres Rauchen, Diabetes in der Anamnese und koronare Herzkrankheit in der Anamnese (was Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris oder koronare Gefäßeingriffe umfasst).

Maligne Erkrankungen ausgenommen NMSC (einschließlich Lungenkrebs und Lymphome)

Bei Patienten, die mit Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Zunahme von malignen Erkrankungen (ausgenommen NMSC), insbesondere Lungenkrebs und Lymphomen, beobachtet.

Inzidenzrate und Hazard Ratio für maligne Erkrankungen ausgenommen NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg 2xtgl.	Tofacitinib 10 mg 2xtgl.^b	Tofacitinib Gesamt^c	TNF- Inhibitor
Maligne Erkrankung ausgen. NMSC				
IR (95% KI) pro 100 PJ	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)	
Lungenkrebs				
IR (95% KI) pro 100 PJ	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)	



Lymphom				
IR (95% KI) pro 100 PJ	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)	

^a Basierend auf Ereignissen, die während der Behandlung oder nach Absetzen der Behandlung bis zum Ende der Studie auftraten.

^b Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich enthält Daten von Patienten, die aufgrund einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.

^c Kombiniert Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.

Abkürzungen: NMSC = Nicht-melanozytärer Hautkrebs, TNF = Tumor-Nekrose-Faktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von malignen Erkrankungen ausgenommen NMSC wurden mittels eines multivariaten Cox-Modells mit Rückwärtsselektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre und aktuelles oder früheres Rauchen.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Xeljanz dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 8.7.2021