



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

Datum: 18.02.2020
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 venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Xeljanz (Tofacitinib)

XELJANZ 5 mg Filmtabletten Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/001-004, 014

XELJANZ 10 mg Filmtabletten Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/005-009

Wirksamer Bestandteil: Tofacitinib

Zulassungsinhaber: Pfizer

Anwendungsgebiete:

Xeljanz ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis oder aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wobei die empfohlene Dosis 5 mg zweimal täglich beträgt. Xeljanz ist auch zur Behandlung von Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zugelassen, und zwar in einer empfohlenen Dosis von 10 mg zweimal täglich für die ersten 8 bzw. 16 Wochen, und danach 5 mg zweimal täglich. Bei manchen Patienten kann die Erhaltungsdosis von 10 mg zweimal täglich vorgesehen sein. Alle Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung entnehmen Sie bitte Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Zusammenfassung

- Bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib wurde ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien (davon einige mit tödlichem Ausgang) und tiefe Venenthrombosen beobachtet.



- Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse sollte Tofacitinib, ungeachtet von Indikation und Dosis, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Der Einsatz von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse wird nicht empfohlen, es sei denn, es steht keine angemessene Therapiealternative zur Verfügung.
- Die empfohlene Dosis von zweimal täglich 5 mg Filmtabletten oder einmal täglich 11 mg Retardtabletten zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sollte nicht überschritten werden.
- Die empfohlene Dosis von zweimal täglich 5 mg zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis sollte nicht überschritten werden.
- Patienten sind vor der Aufnahme einer Tofacitinib-Therapie darüber aufzuklären, welche Symptome auf venöse thromboembolische Ereignisse hindeuten können. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten derartiger Symptome unter Behandlung mit Tofacitinib unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.
- Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Daher sollte eine Behandlung mit Tofacitinib bei solchen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn keine angemessene Therapiealternative zur Verfügung steht.

Hintergrund zu diesen Sicherheitsbedenken

Nach einer vorläufigen Analyse der Daten aus Studie A3921133 (siehe unten) wurden im Mai 2019 temporäre Maßnahmen bezüglich des Einsatzes von Tofacitinib bei Patienten mit Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse eingeleitet und in schriftlicher Form an die Angehörigen der Heilberufe kommuniziert. Nach Abschluss eines formalen Bewertungsverfahrens werden diese temporären Maßnahmen durch die in der o.g. Zusammenfassung aufgelisteten, aktualisierten Empfehlungen abgelöst.

Die Produktinformationen von Xeljanz sowie die Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe werden entsprechend aktualisiert.

Studie A3921133 zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Bei Studie A3921133 handelt es sich um eine laufende, offene (nicht-verblindete) klinische Prüfung (N=4.362) zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von zweimal täglich Tofacitinib 5 mg und zweimal täglich 10 mg Tofacitinib im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor-Inhibitor (TNFi) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor.



Nach der Interim-Analyse wurde entschieden, den Studientherapiearm mit zweimal täglich 10 mg aufgrund des Signals einer erhöhten Inzidenz von venösen thromboembolischen Ereignissen und einer erhöhten Gesamtmortalität unter dieser Therapie zu beenden und die betreffenden Patienten auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib umzustellen.

Venöse thromboembolische Ereignisse (Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen)

In der Interim-Analyse zeigte sich eine erhöhte, dosisabhängige Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten unter Tofacitinib im Vergleich zu Patienten unter TNFi-Therapie. Die Inzidenzraten (95% KI) für Lungenembolien unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und TNFi lagen jeweils bei 0.54 (0.32 – 0.87), 0.27 (0.12 – 0.52) und 0.09 (0.02 – 0.26) Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre. Die *Hazard Ratio* (HR) für Lungenembolie unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib betrug 5.96 (1.75-20.33) und für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib 2.99 (0.81-11.06). Die Inzidenz (95% KI) von tiefen Venenthrombosen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und TNFi lag bei 0.38 (0.20 – 0.67), 0.30 (0.14 – 0.55) und 0.18 (0.07 – 0.39) Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre. Die HR für tiefe Venenthrombosen im Vergleich zu TNFi lag bei 2.13 (0.80-5.69) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und bei 1.66 (0.60-4.57) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Eine Subgruppen-Analyse bei Patienten mit Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse in Studie A3921133 ergab für diese Patienten eine zusätzliche Erhöhung des Risikos für Lungenembolien. Im Vergleich mit TNFi lag die HR für Lungenembolien bei 9.14 (2.11-39.56) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und 3.92 (0.83-18.48) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Mortalität

In der Interim-Analyse der Studie A3921133 zeigte sich bei Patienten unter Tofacitinib gegenüber Patienten unter TNFi eine erhöhte Mortalität während der Therapie bzw. bis 28 Tage nach Therapieende. Die Inzidenzraten (95% KI) lagen bei 0.89 (0.59 – 1.29) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, 0.57 (0.34 – 0.89) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und 0.27 (0.12 – 0.51) für TNFi; dabei betrug die HR (95% KI) gegenüber den TNFi 3.28 (1.55 – 6.95) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und 2.11 (0.96 – 4.67) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib. Die Todesfälle waren hauptsächlich durch kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und maligne Erkrankungen bedingt.

Die Inzidenzraten (95% KI) pro 100 Patientenjahre für die kardiovaskuläre Mortalität während der Therapie bzw. bis 28 Tage nach Therapieende betrugen 0.45 (0.24-0.75) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, 0.24 (0.10-0.47) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und 0.21 (0.08-0.43) für TNFi; dabei war die IRR (Incidence Rate Ratio, 95% KI) gegenüber TNFi 2.12 (0.80 –



6.20) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und 1.14 (0.36 – 3.70) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Bei den tödlich verlaufenden Infektionen während der Therapie bzw. bis 28 Tage nach Therapieende ergaben sich folgende Mortalitätsraten pro 100 Patientenjahre: 0.22 (0.09-0.46) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, 0.18 (0.07-0.39) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und 0.06 (0.01-0.22) für TNFi bei einer IRR von 3.70 (0.71 – 36.5) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und 3.00 (0.54 – 30.4) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib im Vergleich zu TNFi.

Schwerwiegende Infektionen

Die Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre für die nicht tödlichen Infektionen lagen für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei 3.51 (2.93 - 4.16), für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bei 3.35 (2.78 - 4.01) und für TNFi bei 2.79 (2.28 - 3.39). In dieser Studie, in der Patienten im Alter von 50 Jahren und älter mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht werden, zeigt sich ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen bei Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Patienten mit Colitis ulcerosa und venöse thromboembolische Ereignisse

In der laufenden Colitis ulcerosa-Anschluss-Studie wurden unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse Fälle von Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen beobachtet.

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

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 18.2.2020



Dieses Dokument wurde amtssigniert.
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

PBezAs1neBrcntW0rWianDgez
gpdwbc5nzBSphwG1wgnt2lokGvW2zi
bBmoAlvtGh2oz0fWWt15GGvu
BderkmhecgtuPa1nBmGeTITz5/PnBIAD
i11hpicafa1nGmWccTfnhAkrhtpvbtg
ndklusiabhleSg2/WGkSWPvS5/Si
DGdW1Dwg55zArrPpeGvrw