

Zürich, 25.6.2021

Wichtige sicherheitsrelevante Information zu XELJANZ® (Tofacitinib)

Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren hin

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Absprache mit Swissmedic möchte Pfizer Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Vorläufige Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (A3921133) deuten auf ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten, die mit einem TNF-alpha-Inhibitor behandelt wurden.**
- **Bei der Entscheidung, ob Sie Patienten Tofacitinib verschreiben oder ob diese weiterhin die Therapie fortsetzen, sollten Sie auch künftig den Nutzen und die Risiken einer Anwendung von Tofacitinib abwägen. Beachten Sie weiterhin die Empfehlungen in der Arzneimittelinformation von Tofacitinib.**
- **Informieren Sie die Patienten, dass sie die Einnahme von Tofacitinib nicht ohne vorherige Rücksprache mit ihrem Arzt beenden sollten und dass sie sich bei Fragen oder Bedenken an ihren Arzt wenden sollen.**
- **Die weitere Auswertung der Daten aus der Studie A3921133 und deren mögliche Relevanz für die Arzneimittelinformation von Tofacitinib wird derzeit von Swissmedic und anderen Aufsichtsbehörden vorgenommen. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden nach Abschluss der Bewertung bekannt gegeben.**

Ähnliche Mitteilungen wurden am 04.02.2021 von der US FDA und am 24.03.2021 von der EMA an verschreibende Ärzte in den USA beziehungsweise in der EU verschickt.

Hintergrundinformationen

Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor, der indiziert ist für die Behandlung

- **der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) oder aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese/s nicht vertragen haben**

- erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF-alpha-Inhibitor (TNFi) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Langzeitstudie A3921133 zur Überwachung der Sicherheit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Studie ORAL Surveillance (A3921133) ist eine grosse (N = 4'362) randomisierte, aktiv kontrollierte klinische Prüfung zur Bewertung der Sicherheit (PASS-Studie) von Tofacitinib in zwei Dosierungen (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu einem TNFi bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen (im Prüfplan definiert als aktueller Raucher/in, arterielle Hypertonie, 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 eine Krebserkrankung sind.

Die primären Endpunkte der Studie bestanden aus adjudizierten MACE und adjudizierten malignen Erkrankungen (ausser NMSC). Die Studie ist eine ereignis-gesteuerte Studie, die auch eine Nachbeobachtung von mindestens 1'500 Patienten über 3 Jahre erfordert. Vordefinierte Nichtunterlegenheitskriterien wurden für diese primären Endpunkte nicht erfüllt, und die Studie konnte nicht zeigen, dass Tofacitinib den TNFi nicht unterlegen („nicht schlechter“) ist. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Risiken mit beiden zugelassenen Dosierungen (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich, letztere nur bei Colitis Ulcerosa zugelassen) bestehen.

In der Primäranalyse wurden die Daten von 135 Patienten mit adjudizierten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) und 164 Patienten mit adjudizierten Krebserkrankungen (ausser NMSC) ausgewertet. Die am häufigsten gemeldeten MACE waren Myokardinfarkte. Die am häufigsten gemeldete Krebserkrankung (ausser NMSC) war Lungenkrebs. Bei Patienten mit einer höheren Prävalenz von bekannten Risikofaktoren für MACE und Krebserkrankungen (z. B. höheres Alter, Rauchen) wurden in allen Behandlungsgruppen mehr Ereignisse beobachtet.

Adjudizierte MACE*

	2 x täglich 5 mg Tofacitinib	2 x täglich 10 mg Tofacitinib**	Beide Tofacitinib- Dosen zusammen	TNF-alpha- Inhibitoren
Patienten insgesamt	1'455	1'456	2'911	1'451
Anzahl Patienten mit erstem Ereignis innerhalb des Risikozeitraums*** (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
Patientenjahre	5'166.32	4'871.96	10'038.28	5'045.27
IR (95 % KI) (Anzahl Patienten mit Ereignissen/100 Patientenjahre)	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) für Tofacitinib vs. TNF-alpha-Inhibitoren	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)****	

(*) Basierend auf Cox proportionales Hazard-Modell

(**) Die Behandlungsgruppe mit 2 x täglich 10 mg Tofacitinib umfasst Patienten, die im Rahmen einer Studienänderung im Februar 2019 von 2 x täglich 10 mg auf 2 x täglich 5 mg umgestellt wurden.

(***) Der Risikozeitraum erstreckte sich vom Beginn der Therapie bis 60 Tage nach der letzten Dosis.

(****) Für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Dosen mit TNF-alpha-Inhibitoren wurde das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erreicht, da die Obergrenze des 95 % KI oberhalb der vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 1.8 lag, das heisst: 1.94 > 1.8.

HR=Hazard Ratio. IR=Inzidenzrate. KI=Konfidenzintervall. TNF=Tumornekrosefaktor.

Adjudizierte Malignitäten ausser NMSC*

	2 x täglich 5 mg Tofacitinib	2 x täglich 10 mg Tofacitinib**	Beide Tofacitinib- Dosen zusammen	TNF-alpha- Inhibitoren
Patienten insgesamt	1'455	1'456	2'911	1'451
Anzahl Patienten mit erstem Ereignis innerhalb des Risikozeitraums*** (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
Patientenjahre	5'491.48	5'311.71	10'803.19	5'482.30
IR (95 % KI) (Anzahl Patienten mit Ereignissen/100 Patientenjahre)	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) für Tofacitinib vs. TNF-alpha-Inhibitoren	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)****	

(*) Basierend auf Cox proportionales Hazard-Modell

(**) Die Behandlungsgruppe mit 2 x täglich 10 mg Tofacitinib umfasst Patienten, die im Rahmen einer Studienänderung im Februar 2019 von 2 x täglich 10 mg auf 2 x täglich 5 mg umgestellt wurden.

(***) Der Risikozeitraum umfasste das gesamte verfügbare Follow-up, unabhängig von der Exposition gegenüber dem Wirkstoff.

(****) Für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Dosen mit TNF-alpha-Inhibitoren wurde das Nichtunterlegenheitskriterium nicht erreicht, da die Obergrenze des 95 % KI oberhalb der vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 1.8 lag, das heisst: 2.09 > 1.8.

HR=Hazard Ratio. IR=Inzidenzrate. KI=Konfidenzintervall. TNF=Tumornekrosefaktor.

Derzeit erfolgt eine weiterführende Auswertung der Daten aus der Studie A3921133 und deren mögliche Auswirkungen auf die Arzneimittelinformation von Tofacitinib durch Swissmedic und anderen Aufsichtsbehörden. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden kommuniziert, sobald diese Auswertung abgeschlossen ist. Die aktualisierte Arzneimittelinformation wird unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

Empfehlungen für Fachpersonen

Bei der Entscheidung über eine Verordnung des Arzneimittels oder eine Fortsetzung der Behandlung sollten verschreibende Ärzte den Nutzen gegenüber den Risiken von Tofacitinib abwägen und Patienten über die Risiken und den Nutzen von Tofacitinib beraten. Empfehlen Sie Ihren Patienten, die Einnahme von Tofacitinib nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt zu beenden und sich bei Fragen oder Bedenken an den Arzt zu wenden. Verschreibende Ärzte sollten weiterhin die Empfehlungen in der Schweizer Fachinformation von Tofacitinib beachten.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, so wenden Sie sich bitte an Pfizer Medical Information, Tel.: +41 43 495 71 11 oder medical.information@pfizer.com.

Beilagen

Für weitere Informationen verweisen wir auch auf die Arzneimittelfachinformation von XELJANZ® unter <http://www.swissmedicinfo.ch>

Mit freundlichen Grüssen

Dr. med. Rahel Troxler Saxer

Medical Director

Dominique Haiden

Deputy Head Regulatory Affairs

Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich