



Zürich, 15.09.2021

Wichtige sicherheitsrelevante Information zu XELJANZ® (Tofacitinib)

Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Absprache mit Swissmedic möchte Pfizer Sie über Folgendes informieren:

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, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC), insbesondere von Lungenkrebs und Lymphomen, unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren.**
- **Tofacitinib sollte bei folgenden Patienten nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:**
 - **Patienten über 65 Jahren**
 - **Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben**
 - **Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren**
 - **Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen**
- **Verordner sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von Tofacitinib verbunden sind, einschliesslich des Risikos für Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom.**

Hintergrundinformationen

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 (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF-alpha-Inhibitor (TNFi) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Im Juni 2021 wurde eine schriftliche Mitteilung an Fachpersonen 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 Swissmedic wurden die Empfehlungen, wie in der obigen «Zusammenfassung» angegeben, angenommen. Die Fachinformation von Tofacitinib und die Aufklärungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal und Patienten werden entsprechend aktualisiert.

Langzeit-Sicherheitsstudie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Studie ORAL Surveillance (A3921133) war eine grosse (N=4'362) randomisierte, aktiv-kontrollierte klinische Studie zur Bewertung der Sicherheit (PASS-Studie) 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/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 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 ereignis-gesteuerte Studie, die auch eine Nachbeobachtung 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

	2 x täglich 5 mg Tofacitinib	2 x täglich 10 mg Tofacitinib^a	Beide Tofacitinib-Dosen zusammen^b	TNF-alpha- Inhibitoren
MACE^c				
IR (95% KI) pro 100 PJ	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) vs TNFi	1.24 (0.81; 1.91)	1.43 (0.94; 2.18)	1.33 (0.91; 1.94)	
Tödliche MI^c				
IR (95% KI) pro 100 PJ	0.00 (0.00; 0.07)	0.06 (0.01; 0.18)	0.03 (0.01; 0.09)	0.06 (0.01; 0.17)
HR (95% KI) vs TNFi	0.00 (0.00; Inf)	1.03 (0.21; 5.11)	0.50 (0.10; 2.49)	
Nicht-tödliche MI^c				
IR (95% KI) pro 100 PJ	0.37 (0.22; 0.57)	0.33 (0.19; 0.53)	0.35 (0.24; 0.48)	0.16 (0.07; 0.31)
HR (95% KI) vs TNFi	2.32 (1.02; 5.30)	2.08 (0.89; 4.86)	2.20 (1.02; 4.75)	

^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 vorbestehende koronare arterielle Verschlusskrankheit (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

	2 x täglich 5 mg Tofacitinib	2 x täglich 10 mg Tofacitinib^b	Beide Tofacitinib-Dosen zusammen^c	TNF-alpha- Inhibitoren
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.

Empfehlungen für Fachpersonen

Die Schweizer Fachinformation für Tofacitinib wurde aktualisiert. Tofacitinib sollte bei folgenden Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

- Patienten über 65 Jahren
- Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben
- Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren
- Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. aktuelle maligne Erkrankung oder solche in der Vorgeschichte mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hautkrebses [NMSC])

Verordner sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von Tofacitinib verbunden sind, einschliesslich des Risikos für Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom.

Die aktualisierte Arzneimittelinformation wird unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) 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 www.swissmedicinfo.ch.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Rahel Troxler Saxer
Medical Director
Pfizer AG

Dominique Haiden
Deputy Head Regulatory Affairs
Pfizer AG