



Berlin, 24.03.2021

▼ 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

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Pfizer 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 Produktinformation 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 Produktinformation von Tofacitinib wird derzeit von der EMA vorgenommen. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden nach Abschluss der Bewertung bekannt gegeben.**

Hintergrundinformationen zu diesen Sicherheitsbedenken

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 ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Langzeitstudie A3921133 zur Überwachung der Sicherheit bei Patienten mit RA

Die Studie ORAL Surveillance (A3921133) ist eine große (N = 4.362) randomisierte, aktiv kontrollierte klinische Prüfung zur Bewertung der Sicherheit von Tofacitinib in zwei Dosierungen (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor (TNF-alpha Inhibitor) 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 1500 Patienten über 3 Jahre erfordert. Vordefinierte Nichtunterlegenheitskriterien wurden für diese -primären Endpunkte nicht erfüllt, und die Studie konnte nicht zeigen, dass Tofacitinib den TNF-alpha Inhibitoren 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	1455	1456	2911	1451
Anzahl Patienten mit erstem Ereignis innerhalb des Risikozeitraums*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Patientenjahre	5166,32	4871,96	10.038,28	5045,27
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-Regression (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 des vordefinierten Nichtunterlegenheitskriteriums von 1,8 lag, das heißt: 1,94 > 1,8.

*Adjudizierte Krebserkrankungen außer NMSC**

	2 x täglich 5 mg Tofacitinib	2 x täglich 10 mg Tofacitinib**	Beide Tofacitinib-Dosen zusammen	TNF-alpha-Inhibitoren
Patienten insgesamt	1455	1456	2911	1451
Anzahl Patienten mit erstem Ereignis innerhalb des Risikozeitraums*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Patientenjahre	5491,48	5311,71	10.803,19	5482,30
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-Regression (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 des vordefinierten Nichtunterlegenheitskriteriums von 1,8 lag, das heißt: 2,09 > 1,8.

Derzeit erfolgt eine weiterführende Auswertung der Daten aus der Studie A3921133 und deren mögliche Auswirkungen auf die Produktinformationen von Tofacitinib durch die EMA. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden kommuniziert, sobald diese Auswertung abgeschlossen ist.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die Firma Pfizer zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), oder gem. Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Ansprechpartner im Unternehmen

Unternehmen	Bezeichnung der Arzneimittel	E-Mail	Fax
Pfizer Pharma GmbH	XELJANZ® 5 mg Filmtabletten XELJANZ® 10 mg Filmtabletten XELJANZ® 11 mg Retardtabletten	eumedinfo@pfizer.com	030 55 00 54-10000

Bitte beachten Sie die Fachinformation für Xeljanz für weitere Informationen unter:

<http://europe.pfizer.com/Germany/ra/Fachinformationen/spcde-0v11xj-ft-0.pdf>

<http://europe.pfizer.com/Germany/ra/Fachinformationen/spcde-0v4xj-rt-11.pdf>



Dr. med. Daniel Kalanovic
Senior Medical Director, Pfizer Pharma GmbH
Medical Lead Internal Medicine
Geschäftsführer



Dr. Dana Keller
Country Safety Lead /
Stufenplanbeauftragte