



Berlin, 06.07.2021

**▼ 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 Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Pfizer über Folgendes informieren:

**Zusammenfassung**

- **In der abgeschlossenen klinischen Prüfung (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 unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren auch eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere von Lungenkrebs und Lymphomen, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC).**
- **Tofacitinib sollte nur dann 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 eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.**
- **Verordnende Ärzte sollten mit den Patienten die Risiken besprechen, die mit der Anwendung von XELJANZ verbunden sind, einschließlich des Risikos für Myokardinfarkt, Lungenkrebs und Lymphom.**

## Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor und indiziert zur 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 haben oder diese 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.

Im März 2021 wurde einen Rote-Hand-Brief an Angehörige der Heilberufe versandt, in der sie darüber informiert wurden, dass Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Prüfung (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 TNF-alpha-Inhibitor behandelt wurden, hinweisen.

Nach Abschluss eines Bewertungsverfahrens dieser Daten durch die EMA wurden die Empfehlungen, wie in der obigen "Zusammenfassung" angegeben, angenommen. Die Produktinformation von Xeljanz und das Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe und Patienten werden entsprechend aktualisiert.

## Langzeitstudie A3921133 zur Überwachung der Sicherheit bei Patienten mit RA

Die Studie ORAL Surveillance (A3921133) war 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-Inhibitoren) bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen (im Prüfplan definiert als aktueller Raucher/in, arterielle Hypertonie, High-Density-Lipoprotein [HDL] <40 mg/dL, Diabetes mellitus, vorbestehende koronare Herzerkrankung, familiäre Anamnese für vorzeitige koronare Herzerkrankung, extraartikuläre Manifestationen der RA), von denen einige auch bekannte Risikofaktoren für eine Krebserkrankung sind.

Die ko-primären Endpunkte dieser Studie bestanden aus adjudizierten MACE und adjudizierten malignen Erkrankungen (außer NMSC). Die Studie war eine ereignisgesteuerte Studie, die auch eine Nachbeobachtung von mindestens 1.500 Patienten über 3 Jahre erforderte. Vordefinierte 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 (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich, letztere nur bei CU zugelassen) 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**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2xtgl.</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2xtgl.<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib Gesamt<sup>b</sup></b>	<b>TNF- Inhibitor</b>
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>Tödliche MI<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>Nicht-tödliche MI<sup>c</sup></b>				
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 Myokardinfarktes (tödlich und nicht tödlich) wurden mit Hilfe eines multivariaten Cox-Modells mit Rückwärtsselektion identifiziert: Alter ≥65 Jahre, männlich, aktuelles oder früheres Rauchen, Diabetes und koronare Herzkrankheit in der Anamnese (umfasst Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, stabile Angina pectoris oder Eingriffe an den Koronararterien).

## **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<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2xtgl.</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2xtgl.<sup>b</sup></b>	<b>Tofacitinib Gesamt<sup>c</sup></b>	<b>TNF- Inhibitor</b>
<b>Malignome ausgen. NMSC</b>				
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)	
<b>Lungenkrebs</b>				
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)	
<b>Lymphom</b>				
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 Malignomen ausgenommen NMSC wurden mittels eines multivariaten Cox-Modells mit Rückwärtsselektion identifiziert: Alter  $\geq 65$  Jahre und aktuelles oder früheres Rauchen.

### **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](http://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**

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

Bitte beachten Sie die Fachinformation für Xeljanz für weitere Informationen unter [https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/016033\\_freigabe.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/016033_freigabe.pdf)

Mit freundlichen Grüßen



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



Dr. Sergiy Kryvych  
Stellvertretender Stufenplanbeauftragter  
Pfizer Pharma GmbH