



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

Datum: 12.04.2021
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 erste klinische Studienergebnisse eines erhöhten Risikos für schwere unerwünschte Kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (außer nicht-melanozytärem Hautkrebs/NMSC) unter der Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Alpha-Inhibitoren

XELJANZ 5 mg Filmtabletten
XELJANZ 10 mg Filmtabletten
XELJANZ 11 mg Retardtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/001-004,014
Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/005-009
Zulassungsnummer: EU/1/17/1178/010-013

Zulassungsinhaber: Pfizer

Wirksamer Bestandteil: Tofacitinib

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 (UC), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung:

- *Vorläufige Daten aus einer abgeschlossenen klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (A3921133) deuten auf ein höheres Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (außer nicht melanozytärem*



Hautkrebs [NMSC]) mit Tofacitinib im Vergleich zu Patienten hin, die mit TNF-alpha-Inhibitor behandelt wurden.

- *Wägen Sie weiterhin den Nutzen und die Risiken von Tofacitinib ab, wenn Sie entscheiden, ob Sie Patienten dieses Arzneimittel verschreiben oder die Behandlung weiterführen. Befolgen Sie weiterhin die Empfehlungen der Tofacitinib-Fachinformation.*
- *Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Anwendung von Tofacitinib nicht beenden sollten, ohne zuvor ihren Arzt zu konsultieren und alle möglichen Fragen oder Bedenken mit ihrem Arzt zu besprechen.*
- Die weitere Evaluierung der Daten aus der Studie A3921133 durch EMA und deren mögliche Auswirkungen auf die Tofacitinib-Fachinformation ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Die endgültigen Schlussfolgerungen und Empfehlungen werden mitgeteilt, sobald die Evaluierung abgeschlossen ist.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken:

Langzeit-Sicherheitsstudie A3921133 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 Dosen (5 mg zweimal täglich und 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor (TNF-alpha-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die ein Alter von mindestens 50 Jahren hatten und zumindest einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen (im Prüfplan definiert als aktueller Nikotinkonsum, hoher Blutdruck, HDL [High-Density-Lipoprotein] <40 mg/dl, Diabetes mellitus, Anamnese mit koronarer Arterienerkrankung, Familienanamnese mit vorzeitiger koronarer Herzkrankheit, extraartikuläre RA), von denen einige auch als Risikofaktoren für eine maligne Erkrankung bekannt sind.

Die kombinierten primären Endpunkte dieser Studie waren schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (außer nicht-melanozytärem Hautkrebs [NMSC]). Die Studie war eine ereignisgesteuerte Studie, bei der zudem mindestens 1.500 Patienten 3 Jahre lang beobachtet wurden. Vordefinierte Nichtunterlegenheitskriterien wurden für diese ko-primären Endpunkte nicht erfüllt und die Studie konnte nicht zeigen, dass Tofacitinib gegenüber TNF-alpha-Inhibitoren nicht unterlegen (d.h. „nicht schlechter“) war. Ergebnisse weisen darauf hin, dass diese Risiken mit beiden zugelassenen Dosierungen/Dosisschemata in Verbindung stehen (sowohl bei 5 mg zweimal täglich als auch bei 10 mg zweimal täglich, die nur bei Colitis ulcerosa zugelassen ist).

In der Primäranalyse wurden die Daten von 135 Patienten mit adjudizierten MACE und 164 Patienten mit adjudizierten Krebserkrankungen (außer nicht-melanozytärem Hautkrebs) ausgewertet. Die am häufigsten gemeldeten MACE waren Myokardinfarkte. Die am häufigsten gemeldete Krebserkrankung (außer NMSC) war Lungenkrebs. Bei den Patienten mit einer höheren Prävalenz von bekannten Risikofaktoren für MACE und maligne Erkrankungen (z.B.



höheres Alter, Raucher) wurde in allen Behandlungsgruppen eine höhere Inzidenz von Ereignissen beobachtet.

*Adjudizierte schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**

	Tofacitinib 5 mg 2 x täglich	Tofacitinib 10 mg 2 x täglich**	Kombinierte Tofacitinib- Dosen	TNF-alpha- Inhibitor
Gesamtzahl der Patienten	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	10038,28	5045,27
Inzidenzrate (95% KI) /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)
Hazard Ratio (95% KI) für Tofacitinib vs TNF-alpha- Inhibitor	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

(*) Basierend auf einem Cox proportionales Hazard-Modell

(**) Die 10 mg 2 x täglich Therapiegruppe umfasst Patienten, die aufgrund einer Studienmodifikation im Februar 2019 von 10 mg 2 x täglich auf 5 mg 2 x täglich umgestellt wurden.

(***) Der Risikozeitraum war vom Therapiebeginn bis zu 60 Tage nach der letzten Dosis.

(****) Das Nichtunterlegenheitskriterium wurde für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Dosen mit TNF-alpha-Inhibitoren nicht erfüllt, da die Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls über dem im Voraus spezifizierten Nichtunterlegenheitskriterium von 1,8 lag, d.h. $1,94 > 1,8$.

*Adjudizierte Bestätigte maligne Erkrankungen außer nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC)**

	Tofacitinib 5 mg 2 x täglich	Tofacitinib 10 mg 2 x täglich**	Kombinierte Tofacitinib- Dosen	TNF-alpha Inhibitor
Gesamtzahl der Patienten	1455	1456	2911	1451
Anzahl Patienten mit erstem Ereignis innerhalb des Risikozeitraums*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)



	Tofacitinib 5 mg 2 x täglich	Tofacitinib 10 mg 2 x täglich**	Kombinierte Tofacitinib- Dosen	TNF-alpha Inhibitor
Patientenjahre	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
Inzidenzrate (95% KI) /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)
Hazard Ratio (95% KI) für Tofacitinib vs TNF-alpha- Inhibitor	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(*) Basierend auf einem Cox proportionales Hazard-Modell

(**) Die 10 mg 2 x täglich Therapiegruppe umfasst Patienten, die aufgrund einer Studienmodifikation im Februar 2019 von 10 mg 2 x täglich auf 5 mg 2 x täglich umgestellt wurden.

(***) Der Risikozeitraum umfasste alle verfügbaren Nachkontrollen ungeachtet der Behandlungsexposition.

(****) Das Nichtunterlegenheitskriterium wurde für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Dosen mit TNF-alpha-Inhibitoren nicht erfüllt, da die Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls über dem im Voraus spezifizierten Nichtunterlegenheitskriterium von 1,8 lag, d.h. $2,09 > 1,8$.

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

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 12.4.2021



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

rfwsr/Tibate5TchtWpsfdwePzmam
5bDarovnt0izvBDduuz525cdmii
ofank/kfwpcwsDnk/Spn/gaTaf1
bw/zDbTdbpDDfBPkGcGmc
AlzhipAiuawnPIg222mzd0AB0r
goe55ds2WGwzueoSTgT0ohidszwk
mBgmb/1tGrar5uSciubgil1p1/DGeDrg