



Berlin, 20.03.2020

**XELJANZ (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen**

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

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

**Zusammenfassung**

- **Bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib wurde ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien (davon einige mit tödlichem Ausgang) und tiefe Venenthrombosen beobachtet.**
- **Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse sollte Tofacitinib, ungeachtet von Indikation und Dosis, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.**
- **Der Einsatz von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse wird nicht empfohlen, es sei denn, es steht keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung.**
- **Die empfohlene Dosis von zweimal täglich 5 mg zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte nicht überschritten werden.**

[www.pfizer.de](http://www.pfizer.de)

**Geschäftsführer:** Dr. Andreas Ludäscher, Peter Albiez, Martin Fensch, Carel Janssen, Kathrin Klär-Artl, Dr. Peter-Andreas Löschmann, Patric Schulz – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 163302 B

**Bankverbindung:** CITIBANK FRANKFURT (IBAN DE08502109000216963016; BIC CITIDEFF)

- **Patienten sind vor Beginn einer Therapie mit Tofacitinib darüber aufzuklären, welche Anzeichen und Symptome auf venöse thromboembolische Ereignisse hindeuten können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten derartiger Symptome unter Behandlung mit Tofacitinib unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.**
- **Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von Infektionen. Daher sollte eine Behandlung mit Tofacitinib bei solchen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht.**

#### **Hintergrund zu diesen Sicherheitsbedenken**

Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor und angezeigt für die Behandlung

- von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, aktiver, rheumatoider Arthritis oder aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Nach einer vorläufigen Analyse der Daten aus Studie A3921133 (siehe unten) wurden im Mai 2019 temporäre Maßnahmen bezüglich des Einsatzes von Tofacitinib bei Patienten mit Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse eingeleitet und in schriftlicher Form an die Angehörigen der Heilberufe kommuniziert. Nach Abschluss eines formalen Bewertungsverfahrens werden diese temporären Maßnahmen durch die in der o.g. Zusammenfassung aufgelisteten, aktualisierten Empfehlungen abgelöst.

Die Produktinformationen von Xeljanz sowie die Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und Patienten werden entsprechend aktualisiert.

## **Studie A3921133 zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis**

Bei Studie A3921133 handelt es sich um eine laufende, offene (nicht-verblindete) klinische Prüfung (N=4.362) zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und zweimal täglich 10 mg Tofacitinib im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor-Inhibitor (TNFi) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor.

Nach der Interim-Analyse wurde entschieden, den Studientherapiearm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib aufgrund eines Signals von venösen thromboembolischen Ereignissen und Gesamtmortalität zu beenden und die betreffenden Patienten auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib umzustellen.

### Venöse thromboembolische Ereignisse (Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen)

In der Interim-Analyse zeigte sich eine erhöhte, dosisabhängige Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten unter Tofacitinib im Vergleich zu Patienten unter TNFi-Therapie. Die Inzidenzraten (95% KI) für Lungenembolien unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, zweimal täglich 5 mg und TNFi lagen jeweils bei 0.54 (0.32 – 0.87), 0.27 (0.12 – 0.52) und 0.09 (0.02 – 0.26) Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre. Die Hazard Ratio (HR) für Lungenembolie unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und zweimal täglich 5 mg Tofacitinib betrug jeweils 5.96 (1.75-20.33) und 2.99 (0.81-11.06). Die Inzidenzraten (95% KI) von tiefen Venenthrombosen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, zweimal täglich 5 mg und TNFi lagen bei 0.38 (0.20 – 0.67), 0.30 (0.14 – 0.55) und 0.18 (0.07 – 0.39) Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre. Die HR für tiefe Venenthrombosen im Vergleich zu TNFi lag bei 2.13 (0.80-5.69) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und bei 1.66 (0.60-4.57) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Eine Subgruppen-Analyse bei Patienten mit Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse in Studie A3921133 ergab für diese Patienten eine zusätzliche Erhöhung des Risikos für Lungenembolien. Im Vergleich mit TNFi lag die HR für Lungenembolien bei 9.14 (2.11-39.56) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und 3.92 (0.83-18.48) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

### Mortalität

In der Interim-Analyse der Studie A3921133 zeigte sich bei Patienten unter Tofacitinib gegenüber Patienten unter TNFi eine erhöhte Mortalität innerhalb von 28 Tagen nach Therapieende. Die Inzidenzraten (95% KI) lagen bei 0.89 (0.59 – 1.29) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, 0.57 (0.34 – 0.89) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und 0.27 (0.12 – 0.51) für TNFi; dabei betrug die HR (95% KI) gegenüber den TNFi 3.28 (1.55 – 6.95) für zweimal täglich 10 mg und 2.11 (0.96 – 4.67) für zweimal täglich 5 mg. Die Todesfälle waren hauptsächlich durch kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und maligne Erkrankungen bedingt.

Die Inzidenzraten (95% KI) pro 100 Patientenjahre für die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 28 Tagen nach Therapieende betragen 0.45 (0.24-0.75) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, 0.24

(0.10-0.47) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und 0.21 (0.08-0.43) für TNFi; dabei war die IRR (Incidence Rate Ratio, 95% KI) gegenüber TNFi 2.12 (0.80 – 6.20) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und 1.14 (0.36 – 3.70) für zweimal täglich 5 mg.

Bei den tödlich verlaufenden Infektionen innerhalb von 28 Tagen nach Therapieende ergaben sich folgende Mortalitätsraten pro 100 Patientenjahre: 0.22 (0.09-0.46) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib , 0.18 (0.07-0.39) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib und 0.06 (0.01-0.22) für TNFi, bei einer IRR von 3.70 (0.71 – 36.5) für zweimal täglich 10 mg und 3.00 (0.54 – 30.4) für zweimal täglich 5 mg, im Vergleich zu TNFi.

#### Schwerwiegende Infektionen

Die Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre für nicht tödliche Infektionen lagen für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei 3.51 (2.93 - 4.16), für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bei 3.35 (2.78 - 4.01) und für TNFi bei 2.79 (2.28 - 3.39). In dieser Studie, in der Patienten im Alter von 50 Jahren und älter mit kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht werden, zeigt sich ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen bei Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten.

#### Patienten mit Colitis ulcerosa und venösen thromboembolischen Ereignissen

In der laufenden Colitis ulcerosa-Anschluss-Studie wurden unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse Fälle von Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen beobachtet.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Angehörige der Gesundheitsberufe werden daran erinnert weiterhin alle vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen in Zusammenhang mit Xeljanz an die Firma Pfizer zu melden oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über das nationale Spontanmeldesystem zu melden elektronisch über das Internet [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, oder per Fax 0228 207 5207.

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/produkt Datenbank/pdf/016033\\_freigabe.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/016033_freigabe.pdf)

Mit freundlichen Grüßen



PD Dr. med. Peter-Andreas Löschmann  
Senior Medical Director, Pfizer Pharma GmbH  
Medical Lead Internal Medicine  
Geschäftsführer



Dr. Dana Keller  
Country Safety Lead / Stufenplanbeauftragte  
Pfizer Pharma GmbH