

Identifizierung von zwei Tofacitinib-Subpopulationen mit unterschiedlichem relativen Risiko im Vergleich zu TNF-Inhibitoren: eine Post-hoc Analyse der Studie ORAL Surveillance



ORAL Surveillance: randomisierte offene Phase IIIb/IV-Studie; Patient*innen mit RA im Alter von ≥ 50 Jahren mit ≥ 1 zusätzlichen CV-Risikofaktoren behandelt mit **Tofacitinib 5 mg b.i.d.**, **Tofacitinib 10 mg b.i.d.** oder **TNFi** (1:1:1)



ORAL Surveillance Ergebnis: Das Risiko für maligne Erkrankungen, MACE, MI, VTE und Gesamtmortalität war mit Tofacitinib vs. TNFi erhöht; Patientenalter und Rauchen wurden als Risikofaktoren identifiziert.



Ziel dieser Post-hoc-Analyse: Identifizierung von Unterschieden im relativen Risiko von Tofacitinib vs. TNFi in **hoch-Risiko** und **niedrig-Risiko** Subpopulationen (anhand Alter und Raucherstatus)

Studienpopulation

N=4362

Tofacitinib 5 mg b.i.d.: N=1455

Tofacitinib 10 mg b.i.d.: N=1456

TNFi (Adalimumab 40 mg Q2W/Etanercept 50 mg QW): N=1451

In dieser Analyse wurden Daten der kombinierten Tofacitinib-Dosen (N=2911) verwendet

Alter und Raucher Baseline-Charakteristika

Alter ≥ 65 Jahre **31%**
Aktuelle/ehemalige Raucher **48%**

> 90% der aktuellen/ehemaligen Raucher rauchten **> 10 Jahre**

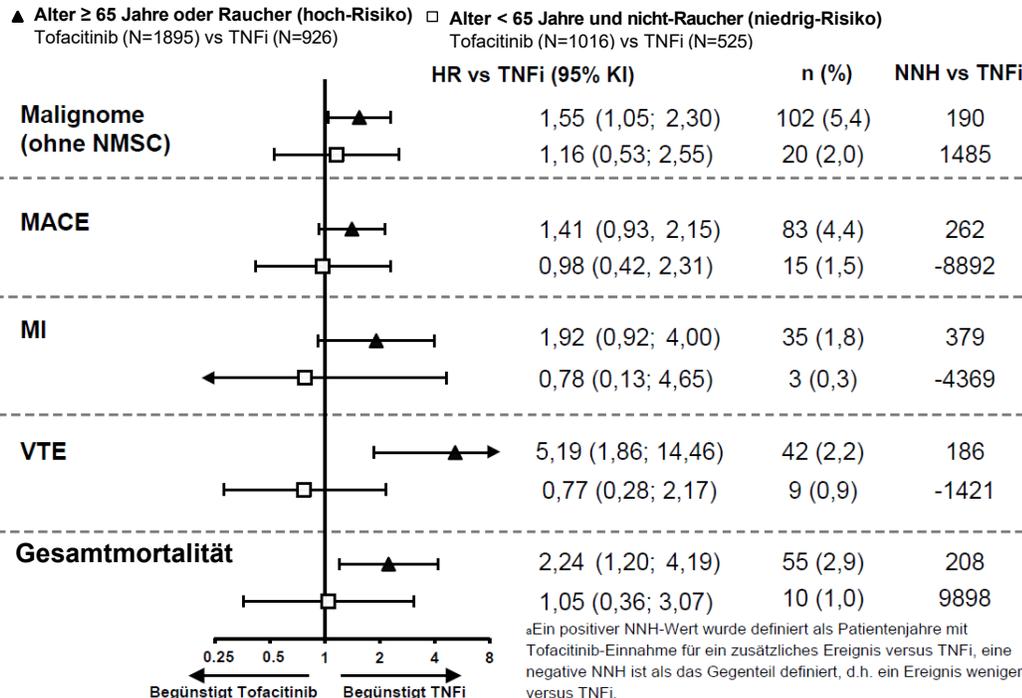
Zusätzlich wurden auch 9904 Tofacitinib-Patient*innen aus folgenden klinischen Entwicklungsprogrammen analysiert:

RA (ausgenommen ORAL Surveillance): N=7964

PsA: N=783

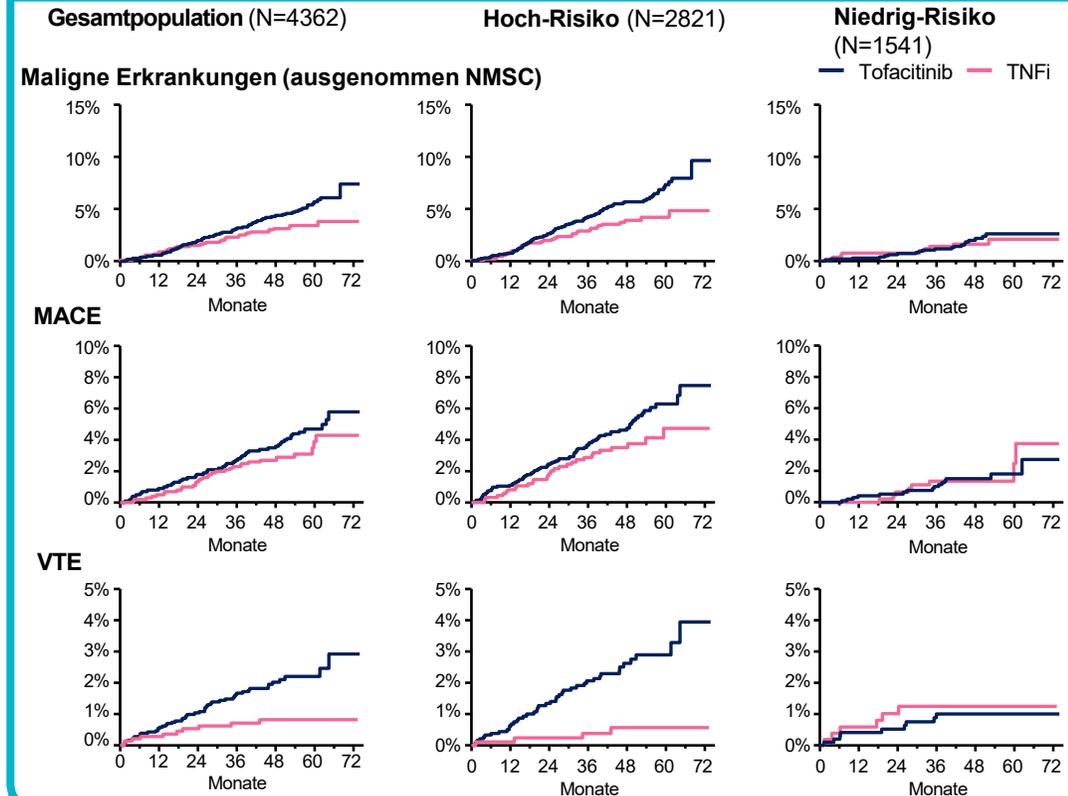
CU: N=1157

Risiko von Ereignissen mit Tofacitinib vs. TNFi



Das absolute Risiko für Malignome (ohne NMSC), MACE, MI, VTE, und Gesamtmortalität war bei niedrig-Risiko Patient*innen, die in den Entwicklungsprogrammen für RA, PsA und CU mit Tofacitinib behandelt wurden, ähnlich hoch wie bei niedrig-Risiko Patient*innen in ORAL Surveillance

Kumulative Wahrscheinlichkeit von Ereignissen



Zusammenfassung:

- Ein höheres Risiko für Malignome, VTE, MACE, MI und Gesamtmortalität für Tofacitinib im Vergleich zu TNFi zeigte sich in dieser Post-hoc Analyse bei der Subpopulation von Patient*innen (Risikofaktoren: Alter ≥ 65 Jahre oder Langzeit-Raucher)
- In niedrig-Risiko Patient*innen (Alter < 65 Jahre, die nie geraucht hatten) zeigte sich in dieser Post-hoc Analyse keine detektierbare Risikoerhöhung im Vergleich zu TNFi (mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Jahren in ORAL Surveillance)

Wichtige Hinweise

- Die zugelassenen Dosierungen von Tofacitinib zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis sind 5 mg 2x täglich und 11 mg 1x täglich
- Bei folgenden Patienten sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:
 - Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
 - Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher)
 - Patienten mit Risikofaktoren für Malignome (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)

Rheumatoide Arthritis: Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen. Bei der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen waren die häufigsten im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten schwerwiegenden Infektionen Pneumonie (1,7 %), Herpes zoster (0,6 %), Harnwegsinfekt (0,4 %), Zellulitis (0,4 %), Divertikulitis (0,3 %) und Appendizitis (0,2 %). Die in doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,8 %), Virusinfektionen der oberen Atemwege (3,3 %), Diarrhö (2,9 %), Übelkeit (2,7 %) und Hypertonie (2,2 %)

Fachkurzinformation

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten
XELJANZ® 10 mg Filmtabletten
XELJANZ® 11 mg Retardtabletten
XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg bzw. 118,88 mg Lactose. *XELJANZ 11 mg Retardtabletten:* Jede Retardtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 11 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 152,23 mg Sorbitol. *XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 1 mg Tofacitinib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 2,39 mg Propylenglycol und 0,9 mg Natriumbenzoat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 6cP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) (nur 10-mg-Stärke). *XELJANZ 11 mg Retardtabletten:* Tablettenkern: Sorbitol (E 420), Hyetellose, Copovidon, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Celluloseacetat, Hypromellose (E 463), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E 172). Drucktinte: Schellack (E 904), Ammoniumhydroxid (E 527), Propylenglycol (E 1520), Eisen(II,III)-oxid (E 172). *XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* Traubenaroma (enthält Propylenglycol [E 1520], Glycerin [E 422] und natürliche Aromen), Salzsäure, Milchsäure (E 270), Gereinigtes Wasser, Natriumbenzoat (E 211), Sucralose (E 955), Xylitol (E 967). **Anwendungsgebiete:** *XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten:* Rheumatoide Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Psoriasis-Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Ankylosierende Spondylitis: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Colitis ulcerosa: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist. *XELJANZ 11 mg Retardtabletten:* Rheumatoide Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Psoriasis-Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Ankylosierende Spondylitis: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. *XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* Juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren; ATC-Code: L04AF01 **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** 07/2024. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**