

abbvie

Lilly

Pfizer

Zürich, 28.02.2023

Wichtige Sicherheitsinformation zu den Januskinase (JAK)-Inhibitoren: Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib)

Erhöhtes Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), schwerwiegende Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität

Sehr geehrte Damen und Herren

In Absprache mit Swissmedic möchten die Zulassungsinhaberinnen der JAK-Inhibitoren Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- In einer grossen, randomisierten Sicherheitsstudie nach Markteinführung mit Xeljanz® (Tofacitinib), einem JAK-Inhibitor, bei RA-Patienten 50 Jahre und älter mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor wurde bei Patienten, die mit diesem JAK-Inhibitor behandelt wurden, im Vergleich zu mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren behandelten Patienten, Folgendes beobachtet:
 - **Ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen**
 - **Eine höhere Gesamtmortalitätsrate**
 - **Eine höhere Rate von Tumorerkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphome und nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC).**
 - **Eine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE).**
 - **Ein erhöhtes Auftreten von Lungenembolien, venösen und arteriellen Thrombosen.**
- Diese Risiken werden als **Klasseneffekte** und relevant für alle zugelassenen JAK-Inhibitoren für chronisch-entzündliche und dermatologische Erkrankungen betrachtet.

- Die **Arzneimittelinformationen** der betroffenen JAK-Inhibitoren wurden wie folgt **aktualisiert**:
 - Einfügen folgender **«Boxed Warning»**:

WICHTIGER WARNHINWEIS: SCHWERWIEGENDE INFEKTIONEN, MORTALITÄT, MALIGNOME, SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE (MACE) UND THROMBOSEN

- **Erhöhtes Risiko** für **schwerwiegende** bakterielle, fungale, virale und opportunistische **Infektionen**, die zu einem Krankenhausaufenthalt oder Tod führen, einschliesslich Tuberkulose (TB). Unterbrechen Sie die Behandlung mit *[Arzneimittelname]*, wenn eine schwere Infektion auftritt, bis die Infektion unter Kontrolle ist.
- **Höhere Rate der Gesamtmortalität**, einschliesslich plötzlichem kardiovaskulärem Tod mit einem anderen Januskinase (JAK)-Inhibitor* im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).
- **Malignome** sind bei mit *[Arzneimittelname]* behandelten Patienten aufgetreten. Höhere Rate an **Lymphomen und Lungenkrebs** mit einem anderen JAK-Inhibitor* im Vergleich zu TNF-Inhibitoren bei RA-Patienten.
- **Höhere MACE-Rate (definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall)** mit einem anderen JAK-Inhibitor* im Vergleich zu TNF-Inhibitoren bei RA-Patienten.
- **Thromboembolische Ereignisse** sind bei mit *[Arzneimittelname]* behandelten Patienten aufgetreten. Erhöhtes Auftreten von **Lungenembolien, venösen und arteriellen Thrombosen** mit einem anderen JAK-Inhibitor* im Vergleich zu TNF-Inhibitoren.

Für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

* In der Arzneimittelinformation von Xeljanz® (Tofacitinib) wird Xeljanz explizit erwähnt, in der Arzneimittelinformation der anderen betroffenen JAK-Inhibitoren erfolgt der Verweis wie hier dargestellt.

- In der Rubrik **«Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»** wurden **Empfehlungen für Fachpersonen betreffend Patienten über 65 Jahren und Warnhinweise zu Gesamtmortalität, maligne Tumorerkrankungen, MACE und Thrombosen** eingefügt.
- Die **JAK-Inhibitoren** sollten bei folgenden Patientinnen und Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:
 - Patienten über 65 Jahre,
 - Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben,
 - Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen,
 - Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.
- **Verschreibende Ärztinnen bzw. Ärzte** sollten die mit der Anwendung von JAK-Inhibitoren verbundenen Risiken mit ihren Patienten besprechen.

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Die JAK-Inhibitoren Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib) sind für die Behandlung mehrerer chronisch-entzündlicher Erkrankungen (rheumatoide Arthritis [RA], Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew), Colitis ulcerosa und atopische Dermatitis) zugelassen. Die zugelassene Anwendung ist je nach Produkt unterschiedlich und in der entsprechenden Arzneimittelinformation beschrieben.

In der klinischen Studie A3921133 (ORAL Surveillance) bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Xeljanz® im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Gesamt mortalitätsrate und eine erhöhte Inzidenz für schwerwiegende Infektionen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), Malignome, und thromboembolische Ereignisse beobachtet.[1]

Im September 2021 wurde eine schriftliche Mitteilung für Xeljanz® an Fachpersonen versandt, in der sie über Details dieser Studie informiert und auch auf prädikative Faktoren für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, sowie für die Entwicklung von malignen Erkrankungen hingewiesen wurden.

Vorläufige Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie (B023) mit dem JAK-Inhibitor Olumiant® bei Patienten mit RA zeigten auch ein erhöhtes Risiko für MACE und thromboembolische Ereignisse im Vergleich zu TNF-Inhibitoren.[2]

Nach Abschluss eines Prüfverfahrens für alle vier JAK-Inhibitoren durch Swissmedic wurde eine Aktualisierung der Arzneimittelinformation der vier JAK-Inhibitoren wie in der obigen Zusammenfassung angegeben umgesetzt.

Die aktualisierten Arzneimittelinformationen werden unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, so wenden Sie sich bitte an die jeweilige Zulassungsinhaberin:

Arzneimittel	Cibinqo® (Abrocitinib)	Olumiant® (Baricitinib)	Rinvoq® (Upadacitinib)	Xeljanz® (Tofacitinib)
Zulassungsinhaberin	Pfizer AG, Zürich	Eli Lilly (Suisse) SA, Vernier	AbbVie AG, Cham	Pfizer AG, Zürich
Telefon-Nr.	+41 43 495 71 11	+41 44 654 57 52	+41 41 399 16 89	+41 43 495 71 11
E-Mail	medical.information@ pfizer.com	ch_medinfo@lilly.com	medinfo.ch@abbvie.com	medical.information@ pfizer.com

Freundliche Grüsse,

Dr. Lori Clay
Regulatory Affairs Director Switzerland
AbbVie AG

Dr. Bettina König
Medical Director Switzerland
AbbVie AG

Dr. med. Corinne Wijkström
Associate Director, Regulatory
Safety & Quality Switzerland
Eli Lilly (Suisse) SA

Dr. med. Stefan Wilhelm
Associate Vice President
Medical Affairs Switzerland
Eli Lilly (Suisse) SA

Dr. med. Rahel Troxler Saxer
Country Medical Director Switzerland
Pfizer AG

Vanessa Kermer
Head Regulatory Affairs Switzerland
Pfizer AG

Literatur

1. Ytterberg, S.R., et al., *Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis*. N Engl J Med, 2022. **386**(4): p. 316-326.
2. Salinas, C.A., et al., *Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases*. Rheumatol Ther, 2022: p. 1-23.