



10. März 2023
EMA/142279/2023

EMA bestätigt Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Januskinase-Inhibitoren bei chronischen entzündlichen Erkrankungen

Am 23. Januar 2023 billigte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA die vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) empfohlenen Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen von Januskinase(JAK)-Inhibitoren, die zur Behandlung mehrerer chronischer entzündlicher Erkrankungen angewendet werden. Zu diesen Nebenwirkungen zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnung, Krebs und schwere Infektionen.

Diese Arzneimittel sollten nur dann bei folgenden Patienten angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind: Patienten ab 65 Jahren, Personen mit erhöhtem Risiko schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall), Personen, die rauchen oder lange Zeit geraucht haben, und Personen mit erhöhtem Krebsrisiko.

JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für Blutgerinnung in der Lunge und in den tiefen Venen (venöse Thromboembolie, VTE), die nicht vorstehend aufgeführt sind, mit Vorsicht angewendet werden. Darüber hinaus sollten die Dosen bei Patientengruppen, bei denen ein Risiko für VTE, Krebs oder schwere kardiovaskuläre Probleme besteht, nach Möglichkeit reduziert werden.

Die Empfehlungen ergehen als Reaktion auf eine Überprüfung der verfügbaren Daten, darunter die Endergebnisse einer klinischen Studie¹ mit dem JAK-Inhibitor Xeljanz (Tofacitinib) und die vorläufigen Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit Olumiant. Die Überprüfung umfasste ferner Ratschläge einer Expertengruppe aus Rheumatologen, Dermatologen, Gastroenterologen und Patientenvertretern.

Die Überprüfung bestätigte, dass Xeljanz im Vergleich zu Arzneimitteln, die zur Klasse der TNF-alpha-Inhibitoren gehören, das Risiko von schweren kardiovaskulären Problemen, Krebs, VTE, schweren Infektionen und Todesfällen aufgrund jeglicher Ursache erhöht. Die EMA ist nun zu dem Schluss gelangt, dass diese Erkenntnisse zur Sicherheit für alle zugelassenen Anwendungen von JAK-Inhibitoren bei chronischen entzündlichen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, psoriatische Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis, ulzerative Kolitis, atopische Dermatitis und Alopecia areata) gelten.

¹ Ytterberg SR et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Die Produktinformationen für JAK-Inhibitoren zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen werden um die neuen Empfehlungen und Warnhinweise ergänzt. Darüber hinaus wird das Schulungsmaterial für Patienten und Angehörige der Heilberufe entsprechend überarbeitet.

Informationen für Patienten

- Es wurde festgestellt, dass Januskinase-Hemmer (JAK), die zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen angewendet werden, im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Probleme (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall), Krebs, Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen, schwere Infektionen und Todesfälle erhöhen.
- Diese JAK-Inhibitoren (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq und Jyseleca) werden zur Behandlung einer oder mehrerer der folgenden chronischen entzündlichen Erkrankungen angewendet: rheumatoide Arthritis, psoriatische Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis, ulzerative Kolitis, atopische Dermatitis und Alopecia areata.
- Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, ein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Probleme oder Krebs haben oder wenn Sie rauchen oder dies in der Vergangenheit lange Zeit getan haben, sollten Ihnen diese Arzneimittel nur verschrieben werden, wenn es für Sie keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
- Wenn bei Ihnen bestimmte Risikofaktoren auftreten, kann Ihr Arzt die Dosis Ihres JAK-Inhibitors reduzieren oder die Behandlung je nach Ihrer entzündlichen Erkrankung und dem JAK-Inhibitor, den Sie zur Behandlung einnehmen, umstellen.
- Wenn bei Ihnen während der Behandlung in irgendeinem Stadium Schmerzen oder ein Engegefühl in der Brust (die sich auf Arme, Kiefer, Nacken und Rücken ausbreiten können), Kurzatmigkeit, kalter Schweiß, Schwindel, plötzliches Schwindelgefühl, Schwäche in Armen und Beinen oder undeutliche Aussprache auftreten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.
- Untersuchen Sie Ihre Haut regelmäßig und teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie neue Hautgeschwulste bemerken.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Eine Überprüfung der EMA ergab, dass Januskinase(JAK)-Hemmer im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, psoriatische Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis, ulzerative Kolitis, atopische Dermatitis und Alopecia areata) mit einem höheren Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), venöse Thromboembolien (VTE), Malignität, schwere Infektionen und Gesamt mortalität verbunden sind.
- Die Überprüfung umfasste die Endergebnisse einer offenen klinischen Studie (ORAL-Überwachungsstudie)² mit dem JAK-Inhibitor Xeljanz (Tofacitinib) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und kardiovaskulären Risikofaktoren, wobei unter Xeljanz ein höheres Risiko für diese Ereignisse als unter TNF-Alpha-Inhibitoren festgestellt wurde.

² Ytterberg SR et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927).

- Vorläufige Ergebnisse einer Beobachtungsstudie (B023) mit einem anderen JAK-Inhibitor, Olumiant (Baricitinib), deuten ebenfalls auf ein erhöhtes MACE- und VTE-Risiko bei mit Olumiant behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu Patienten unter TNF-alpha-Inhibitoren hin.
- Die EMA kam zu dem Schluss, dass die festgestellten Risiken für alle JAK-Inhibitoren gelten, die zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen zugelassen sind.
- Diese Arzneimittel (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq und Jyseleca) sollten bei den folgenden Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind: Patienten ab 65 Jahren, aktuelle oder ehemalige Langzeittraucher, Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Anamnese oder Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE, die nicht oben aufgeführt sind, wird ebenfalls eine vorsichtige Anwendung empfohlen.
- Wenn JAK-Inhibitoren bei Patienten mit diesen Risikofaktoren erforderlich sind, wird je nach Arzneimittel, Indikation und spezifischem Risikofaktor gegebenenfalls eine niedrigere Dosis empfohlen.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die mit JAK-Inhibitoren verbundenen Risiken mit ihren Patienten besprechen.
- Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal die Haut seiner Patienten regelmäßig untersucht, um sie auf Hautkrebs zu untersuchen, insbesondere bei Patienten mit Hautkrebsrisiko.
- Alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die diese Arzneimittel voraussichtlich verschreiben werden, werden in einem Schreiben über das Ergebnis der Überprüfung informiert. Vollständige Behandlungsempfehlungen werden in die aktualisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in das Schulungsmaterial für die jeweiligen Arzneimittel aufgenommen.

Weitere Informationen über die Arzneimittel

Bei den Januskinase-Inhibitoren, die Gegenstand dieser Überprüfung sind, handelt es sich um Cibinqo (Abrocitinib), Jyseleca (Filgotinib), Olumiant (Baricitinib), Rinvoq (Upadacitinib) und Xeljanz (Tofacitinib). Diese Arzneimittel werden zur Behandlung verschiedener chronischer entzündlicher Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, psoriatische Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis, ulzerative Kolitis, atopische Dermatitis und Alopecia areata) angewendet. Die Wirkstoffe in diesen Arzneimitteln hemmen die Wirkung von Enzymen, die als Januskinasen bezeichnet werden. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess, der bei diesen Erkrankungen auftritt. Indem sie die Wirkung der Enzyme hemmen, tragen die Arzneimittel zur Linderung der Entzündung und anderer Symptome dieser Erkrankungen bei.

Einige JAK-Inhibitoren (Jakavi und Inrebic) werden zur Behandlung myeloproliferativer Erkrankungen angewendet; diese Arzneimittel waren nicht Gegenstand dieser Überprüfung. Die Überprüfung erstreckte sich auch nicht auf die Anwendung von Olumiant bei der Kurzzeitbehandlung von COVID-19, die zu diesem Zeitpunkt von der EMA [beurteilt](#) wurde.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von JAK-Hemmern zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen wurde auf Ersuchen der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 20 der Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#) eingeleitet.

Die Überprüfung wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, durchgeführt, der am 27. Oktober 2022 eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an. Nach einer weiteren Überprüfung seiner Empfehlung vom Oktober 2022 veröffentlichte der PRAC am 12. Januar 2023 eine aktualisierte Fassung, um die Dosierungsempfehlungen für die von dem Verfahren betroffenen Arzneimittel weiter anzupassen. Die überarbeiteten Empfehlungen des PRAC wurden an den CHMP weitergeleitet, der das Gutachten der Agentur annahm. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 10. März 2023 eine abschließende, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidung erließ.