

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Studie A3921133 ist eine laufende offene klinische Studie, welche die Sicherheit von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (bid) und Tofacitinib 10 mg bid verglichen mit einem Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) bewertet.

Die Studie ist eine Nachzulassungs-Verpflichtung, welche das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter unter Tofacitinib beurteilen soll, die mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen, wie z. B. aktueller Raucher, Bluthochdruck, hohe Cholesterinspiegel, Diabetes mellitus, Vorgeschichte von Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit in der Familie, extraartikuläre RA-Erkrankung. Alle Patienten sind der Studie mit einer stabilen Dosis von Methotrexat beigetreten.

Am 12. Februar 2019 hat der Zulassungsinhaber (MAH) die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) darüber informiert, dass in Studie A3921133 ein erhöhtes Risiko für Lungenembolie (PE) und Gesamt mortalität gemeldet worden war. In diesem klinischen Versuch war die Gesamtinzidenz von PE im Behandlungsarm der Studie mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich um das 5,96-Fache höher als im Behandlungsarm mit TNF-Inhibitor und etwa um das 3-Fache höher als bei Tofacitinib in anderen Studien im gesamten Tofacitinib-Entwicklungsprogramm. Das Datenüberwachungskomitee (engl. *data safety monitoring board*; kurz DSMB) empfahl, die Studie A3921133 dahingehend zu ändern, dass die Behandlung mit Tofacitinib 10 mg bid beendet wird. Es ist anzumerken, dass die FDA die Fortsetzung der Studie an die Bedingung knüpfte, dass die Patienten, die der Dosis von 10 mg bid zugewiesen wurden, zur niedrigeren Dosis von 5 mg bid wechseln.

Laut den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhaltenen Informationen wurde Ende März 2019 in den Mitgliedstaaten eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (engl. *Direct Healthcare Professional Communication*; kurz DHPC) in Umlauf gebracht, um verschreibende Ärzte über die Daten aus der Studie A3921133 in Kenntnis zu setzen. Darüber hinaus initiierte die EMA eine Beurteilung des erhöhten Risikos von PE und der Gesamt mortalität bei Patienten, die mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich behandelt worden waren, und der potenziellen Auswirkungen auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xeljanz in einem Signalverfahren. Auf der Grundlage der verfügbaren und während des Signalverfahrens bewerteten Informationen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Tofacitinib ein dosisabhängiges Risiko für PE birgt.

Angesichts der Schwere der PE und von Unsicherheiten bezüglich des zugrunde liegenden Mechanismus beschloss der PRAC, dass die Auswirkungen dieser Erkenntnisse auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tofacitinib bei allen zugelassenen Anwendungsgebieten und Dosen vollständig bewertet werden sollten, worauf eine Benachrichtigung über eine Befassung folgte. Angesichts der Schwere des Risikos empfahl der PRAC die Einführung einstweiliger Maßnahmen während der Dauer der Überprüfung. Eine zweite DHPC wurde Ende Mai 2019 in Umlauf gebracht, um verschreibende Ärzte über diese einstweiligen Maßnahmen zu informieren.

Xeljanz enthält Tofacitinib, welcher ein selektiver Inhibitor der Januskinase-Familie (JAK-Familie) der Kinasen ist. Tofacitinib ist ein JAK1-, JAK2- und JAK3-Inhibitor und wird als krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (engl. *disease modifying anti-rheumatic drug*; kurz DMARD) zum Einnehmen klassifiziert. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 dämpft die Signalisierung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und Interferonen des Typs I/II, was zu einer Modulation der Immunantwort und Entzündungsreaktion führt.

In der EU erhielt Xeljanz am 21. März 2017 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Behandlung rheumatoider Arthritis (RA). Im Juni 2018 wurde es für die Behandlung der Psoriasis-

Arthritis (PsA) zugelassen, und im Juli 2018 wurde es auch für die Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) zugelassen.

In der EU ist Tofacitinib als 5- und 10-mg-Filmtablette zugelassen. Die empfohlene Dosis für RA und PsA beträgt 5 mg zweimal täglich; für CU beträgt die empfohlene Dosis 10 mg zweimal täglich in den ersten 8 Wochen, danach 5 mg zweimal täglich. Bei Patienten, die bis Woche 8 keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen ziehen, kann die Einführungsdosis von 10 mg zweimal täglich um weitere 8 Wochen verlängert werden (auf 16 Wochen insgesamt), gefolgt von 5 mg zweimal täglich zur Erhaltung. Die Tofacitinib-Induktionstherapie sollte bei allen Patienten, die bis Woche 16 keinen nachweislichen therapeutischen Nutzen daraus ziehen, abgesetzt werden. Bei einigen Patienten, wie z. B. solchen, bei denen zuvor die Behandlung mit Tumornekrosefaktor-Antagonisten (TNF-Antagonisten) nicht angeschlagen hatte, sollte die Fortsetzung der Dosis von 10 mg zweimal täglich zur Erhaltung in Erwägung gezogen werden, um den therapeutischen Nutzen zu erhalten. Patienten, die in der Erhaltungstherapie von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich einen Rückgang des Ansprechens feststellen, könnten von einer Erhöhung auf Tofacitinib 10 mg zweimal täglich profitieren.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Die Wirksamkeit von Xeljanz in den verschiedenen zugelassenen Anwendungsgebieten wurde zu einem früheren Zeitpunkt nachgewiesen und wird im vorliegenden Verfahren nicht infrage gestellt.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass Tofacitinib das Risiko venöser Thromboembolien (VTE, nämlich TTV und PE) bei Patienten mit RA und PsA erhöht, insbesondere bei mit Tofacitinib 10 mg bid behandelten Patienten und insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für venöse Thromboembolien sowie Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Daten von Patienten, die an einer CU leiden, weisen trotz der Begrenztheit der Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für VTE in einer Population hin, die bereits zur Baseline einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse unterliegt. Allerdings scheint das Risiko für VTE bei Patienten mit CU in Remission höher zu sein. Da angenommen wird, dass thrombotische Ereignisse einen gemeinsamen Wirkmechanismus haben, können die Ergebnisse aus der RA-Studie (A3921133) – mit gewisser Vorsicht – auf andere Anwendungsgebiete extrapoliert werden.

In Bezug auf die Sterblichkeit (unter Berücksichtigung der Daten unter Arzneimittelleinwirkung und der 28-tägigen arzneimittelfreien Phase) weisen die Zwischenanalysen der Studie 1133 im Vergleich zur aktiven Kontrolle TNFi auf eine grenzwertig signifikante Erhöhung um das 2-Fache für die niedrige Tofacitinib-Dosis und eine signifikante Erhöhung um das 3-Fache für die hohe Dosis hin. Dies beruhte teils auf einer höheren Sterblichkeitsrate aufgrund von Infektionen bei Tofacitinib. Die Sterblichkeitsraten aufgrund von kardialen Ereignissen waren im Vergleich zur aktiven Kontrolle (TNFi) bei der Dosis von 10 mg bid etwa um das Zweifache erhöht, was nicht mit einem Anstieg bei den PE-Ereignissen erklärt werden kann. Eine höhere Sterblichkeitsrate für 10 mg im Vergleich zu 5 mg zeigt sich in anderen Studien nicht.

Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass dem dosisabhängigen Risiko thrombotischer Ereignisse, wenn auch schwerwiegend und potenziell lebensbedrohlich, durch die Umsetzung angemessener Maßnahmen zur Risikominimierung entgegengewirkt werden kann.

In Studie 1133 war der Umfang des Risikos für Lungenembolie (PE) für die niedrige Dosis von 5 mg bid durchschnittlich mäßig (im Gegensatz zum Behandlungsarm mit der 10-mg-Dosis), wobei es sich hierbei um die Standarddosis für arthritische Anwendungsgebiete handelt (Inzidenzrate

0,27 pro 100 Patientenjahre [95 %-KI: 0,12-0,52] additives Risiko 1,8/1000 PJ). Es ist anzumerken, dass Patienten mit RA im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung bereits eine Population mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse bilden. Allerdings gibt es Evidenz dafür, dass bei Bestehen eines oder mehrerer Risikofaktoren für PE/TVT das Risiko für PE/TVT bei Tofacitinib 5 mg bid im Vergleich zu Anti-TNF ebenfalls erhöht ist.

Daher sollte die Behandlung mit Tofacitinib bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für PE/TVT sorgfältig bewertet werden. Von daher war der PRAC der Auffassung, dass in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels betont werden sollte, dass die empfohlene Dosis von 5 mg bid bei RA und PsA nicht überschritten werden sollte. Nach einer Beratung mit Sachverständigen in einer Ad-hoc-Sitzung gelangte der PRAC außerdem zu dem Schluss, dass die vorläufige Gegenanzeige als nicht erforderlich erachtet wird. Stattdessen waren die Sachverständigen der Meinung, dass Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE weiterhin mit Tofacitinib behandelt werden können, sofern angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung eingerichtet werden und der behandelnde Arzt einen individuellen, vorsichtigen Ansatz verfolgt (einschließlich der Vermeidung oraler Kontrazeptiva oder anderer Risikofaktoren für VTE, sofern möglich).

Der beobachtete Anstieg der Sterblichkeit in den vorläufigen Analysen der Studie 1133 wirft ebenfalls Bedenken auf. Allerdings spiegelt sich die erhöhte Sterblichkeit in den anderen RA-Langzeit-Erweiterungsstudien (nicht 1133) zur 5-mg- und 10-mg-Dosis nicht wider. Den Patienten in diesen Studien war es erlaubt, die Dosis zu wechseln, und somit war der Kontrast/Unterschied geringer. Sterblichkeit wurde als ein Ergebnis der bestehenden laufenden PASS-Studien aufgenommen, die im Laufe der Zeit weitere Informationen zur Sterblichkeit unter Tofacitinib 5 mg im Vergleich zu anderen Behandlungen liefern könnten.

Die häufigsten Todesursachen bei der 5-mg-Dosis im Vergleich zu Anti-TNF waren schwere Infektionen, während es bei der 10-mg-Dosis kardiovaskulärer Tod war. Es wurde ein Hinweis in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen, um eingehender hervorzuheben, dass die 10-mg-Dosis nicht zur Behandlung von RA und PsA angewendet werden sollte.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert zu bewerten, ob Patienten identifiziert werden können, die während der Behandlung mit Tofacitinib einem erhöhten Todesrisiko unterliegen. Obwohl keine eindeutigen Faktoren festgestellt werden konnten, ist das Sterblichkeitsrisiko für Patienten ab einem Alter von etwa 65 Jahren erhöht. Dieser Anstieg war bei Tofacitinib höher als bei Anti-TNF und wurde vor allem durch schwere Infektionen verursacht. Es wurde ein Warnhinweis in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen, in dem betont wird, dass Tofacitinib bei Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren nur in Erwägung gezogen werden sollte, wenn keine geeignete alternative Behandlung verfügbar ist. Die Schulungsmaterialien wurden dahingehend geändert.

Obwohl das Risiko für PE und Sterblichkeit, wie bereits oben erwähnt, als sehr schwerwiegend erachtet wird, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass dem Risiko durch die Aufnahme von Warnhinweisen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse angemessen entgegengewirkt werden kann.

Colitis ulcerosa

Entzündliche Darmerkrankungen sind an sich schon mit einem um etwa das 2-Fache erhöhten Anstieg (relatives Risiko 2,20 [95 %-KI: 1,83 – 2,65]) beim Risiko für VTE verbunden, verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung ohne entzündliche Darmerkrankungen³. Darüber hinaus sind VTE bei Patienten mit CU mit einer deutlichen Morbidität und Sterblichkeit assoziiert, wobei bei

Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung höhere Sterberaten aufgrund von Lungenembolie als bei der allgemeinen Bevölkerung beobachtet wurden^{1,2}.

In den Studien A3921094 und A3921095 wurden bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU nach einer Induktionstherapie mit Tofacitinib 10 mg bid weder PE noch TVT beobachtet. Allerdings wurden bei CU-Patienten in Remission die venösen thromboembolischen Ereignisse PE (n= 4 von 1157) und TVT (n= 1 von 1157) nach verlängerter Behandlung (d. h. 217 bis 1 149 Tage) mit Tofacitinib 10 mg bid beobachtet. Alle entsprechenden Patienten wiesen einen oder mehrere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Trotz der begrenzten Anzahl an beobachteten Fällen von VTE unter den mit Tofacitinib behandelten CU-Patienten wird zur Kenntnis genommen, dass alle Fälle von VTE während der Tofacitinib-Erhaltungstherapie bei einer Tofacitinib-Dosierung von 10 mg bid auftraten, während keine VTE-Fälle während der Tofacitinib-Induktionstherapie in der gleichen Dosierung beobachtet wurden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Krankheitsaktivität bei der Bewertung des Risikos von VTE bei CU-Patienten relevant sein könnte. Tofacitinib könnte das absolute Risiko für VTE bei Patienten mit einer aktiven CU dank seiner entzündungshemmenden Eigenschaften reduzieren. Aufgrund des (nahezu vollständigen) Nichtvorhandenseins einer Entzündung bei Patienten mit CU in Remission werden die entzündungshemmenden Eigenschaften von Tofacitinib das thrombogene Potenzial von Tofacitinib nicht ausgleichen. Dies würde erklären, warum alle Fälle von VTE während der Tofacitinib-Erhaltungstherapie von CU in Remission auftraten.

Trotz den begrenzten Daten zum Risiko von VTE während der Tofacitinib-Erhaltungstherapie von CU im Vergleich zu RA ist es plausibel, dass Tofacitinib das Risiko von VTE bei CU-Patienten erhöhen kann, wie für RA-Patienten nachgewiesen wurde, da es unwahrscheinlich ist, dass sich das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs Tofacitinib bei den unterschiedlichen Anwendungsgebieten wesentlich unterscheidet. Daher sind die oben erwähnten Warnhinweise auch bei diesem Anwendungsgebiet relevant.

Bei Patienten, die einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse unterliegen (z. B. Adipositas, fortgeschrittenes Alter, VTE in der Anamnese), wird eine Erhaltungstherapie mit Tofacitinib 10 mg für CU-Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine geeignete alternative Behandlung verfügbar. Es wurde ein entsprechender Warnhinweis in die Produktinformation aufgenommen. Die weitere Behandlung mit der 10-mg-Dosis sollte bei diesen Patienten so kurz wie möglich sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verfügbaren Daten keine definitiven Schlussfolgerungen in Bezug auf das Risiko von VTE bei mit Tofacitinib behandelten CU-Patienten im Vergleich zu mit Tofacitinib behandelten RA-Patienten zulassen. Allerdings wurde bei RA-Patienten unter Tofacitinib-Behandlung ein dosisabhängiger Anstieg bei VTE und schweren Infektionen nachgewiesen. Es ist plausibel, dass ähnliche Wirkungen bei CU-Patienten auftreten können. Das mit Tofacitinib verbundene Risiko für VTE scheint bei Patienten ohne aktive Erkrankung, d. h. bei einer Erkrankung in Remission, höher zu sein. Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang die Beobachtungen in Bezug auf das VTE-Risiko bei RA-Patienten, das in Studie 1113 beobachtet wurde, auf CU-Patienten extrapoliert werden kann. Allerdings ist das

¹ Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2272–80.”

² Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:609–17.

Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tofacitinib für die Behandlung von CU weiterhin positiv. Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE sollte die Behandlung mit Tofacitinib ungeachtet des Anwendungsgebietes und der Dosierung mit Vorsicht erfolgen. Darüber hinaus sollte die Erhaltungstherapie mit Tofacitinib 10 mg bid für die kürzestmögliche Dauer auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung des jeweiligen Patienten verschrieben werden.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Xeljanz (Tofacitinib).
- Der PRAC berücksichtigte alle während der Befassung in Bezug auf das Risiko venöser Thromboembolien und die Gesamt mortalität vorgelegten Daten, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten schriftlichen Antworten sowie das Ergebnis einer Beratung im Zuge einer Ad-hoc-Sitzung einer Sachverständigengruppe.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass Tofacitinib mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), sowohl tiefe Venenthrombose als auch Lungenembolie, assoziiert ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für venöse Thromboembolien. Der PRAC schlussfolgerte weiterhin, dass das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse dosisabhängig ist.
- Der PRAC kam zu der Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse der Studie A3921133 zu Patienten mit rheumatoider Arthritis trotz der Begrenztheit der Daten für Patienten mit Colitis ulcerosa und Psoriasis-Arthritis für andere Anwendungsgebiete relevant sind.
- Auf der Grundlage der Zwischenanalysen der Studie A3921133 gelangte der PRAC außerdem zu dem Schluss, dass ein potenzielles Risiko in Bezug auf eine erhöhte Sterblichkeit besteht. Dies beruhte teils auf einer höheren Sterblichkeitsrate aufgrund schwerer Infektionen bei Tofacitinib. Dies war insbesondere bei Patienten mit einem Alter von 65 Jahren und älter deutlich. Daher sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur in Erwägung gezogen werden, wenn keine geeignete alternative Behandlung verfügbar ist.
- Um diese Risiken zu minimieren, empfahl der PRAC die Aufnahme von Warnhinweisen in die Produktinformation bezüglich des erhöhten Risikos für VTE, das bei mit Tofacitinib behandelten Patienten, insbesondere bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE, beobachtet wurde. Der PRAC empfahl außerdem, dass die Behandlung mit Tofacitinib bei Patienten mit Verdacht auf eine VTE beendet werden sollte.
- Darüber hinaus führte der PRAC einen Warnhinweis ein, dass Tofacitinib 10 mg zweimal täglich zur Erhaltungstherapie bei CU-Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE nicht empfohlen wird, es sei denn, es ist keine alternative Behandlung verfügbar. Es wurden speziell für CU-Patienten unter Erhaltungstherapie Erklärungen zur Dosierung aufgenommen.
- Der PRAC empfahl eine entsprechende Aktualisierung der Schulungsmaterialien.
- Der PRAC einigte sich außerdem auf eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal sowie auf einen Zeitplan für dessen Verbreitung.

ist der Ausschuss angesichts des oben Genannten der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xeljanz (Tofacitinib) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Xeljanz (Tofacitinib) aus.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.