

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Die Studie A3921 133 ist eine laufende offene Studie, welche die Sicherheit von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (bid) und Tofacitinib 10 mg bid verglichen mit einem Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor (TNFi) bei Patienten mit 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. aktuelle 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 Agentur darüber informiert, dass in Studie A3921133 ein erhöhtes Risiko für Lungenembolie (PE) und allgemeine Sterblichkeit gemeldet wurde. In diesem klinischen Versuch war die Häufigkeit von PE im Studienarm Tofacitinib 10 mg zweimal täglich insgesamt um das 5,96-Fache höher als im TNF-Inhibitor-Arm und etwa um das 3-Fache höher als Tofacitinib in anderen Studien im gesamten Tofacitinib-Programm.

Als Reaktion auf die Informationen des MAH begann die Agentur, das erhöhte Risiko von PE und der allgemeinen Sterblichkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die wegen rheumatoider Arthritis mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich behandelt wurden, zu bewerten, und die möglichen Auswirkungen auf die Marktzulassung von Xeljanz zu beurteilen. Eine direkte Kommunikation an medizinische Angehörige der Gesundheitsberufe wurde Ende März 2019 herausgegeben, um verschreibende Ärzte über die Daten zu informieren, die aus der Studie A3921133 hervorgingen und mit diesen Risiken zusammenhängen.

In Anbetracht des Ernstes der hervorgegangenen Daten und angesichts einer möglichen thrombogenen Wirkung von Tofacitinib sollten die oben genannten Ergebnisse weiter untersucht werden. Ihre Auswirkungen sowie die Auswirkungen des Risikos von thrombotischen Ereignissen, insbesondere PE und tiefer Venenthrombose, auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels in den zugelassenen Indikationen und Dosierungen sollten bewertet werden.

Am 15. Mai 2019, ersuchte die Europäische Kommission die Agentur gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 um ein Gutachten bezüglich der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xeljanz aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Darüber hinaus ersuchte die Europäische Kommission die Agentur um eine möglichst baldige Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die sichere und wirksame Anwendung dieses Arzneimittels zu gewährleisten.

Die derzeitige Empfehlung bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom PRAC für Xeljanz auf Grundlage der derzeit verfügbaren vorläufigen Daten empfohlen wurden. Diese vorläufigen Maßnahmen greifen dem Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht vor.

## **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Xeljanz enthält Tofacitinib, welcher ein selektiver Inhibitor der Januskinase- (JAK)-Familie der Kinasen ist. Tofacitinib ist ein JAK-(Januskinase-)1-, -2- und -3-Inhibitor. Es handelt sich um ein Basisarzneimittel zum Einnehmen (DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum). Die Hemmung von JAK1 und JAK3 dämpft die Signalisierung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, 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 eingetragen. 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. Für Patienten, die bis Woche 8 keinen ausreichenden therapeutischen Nutzen ziehen, kann die Einführungsdosis von 10 mg zweimal täglich um weitere 8 Wochen (16 Wochen insgesamt) verlängert werden, 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 Tumornekrosefaktor-Antagonisten-Behandlung 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.

Aus den vorläufigen Ergebnissen der Studie A3921133 bei RA-Patienten mit kardiovaskulären (KV) Risikofaktoren geht klar hervor, dass – im Vergleich zum TNF-Inhibitor- (TNFi)-Zweig – mit der Gabe von Tofacitinib 10 mg bid die Gefahr das PE-Risiko das 6-Fache. Dies wird durch die Kaplan-Meier-Kurven gestützt, die zeigen, dass die Anwendung von Tofacitinib 10 mg bid, gegenüber TNFi, im Laufe der Zeit ein konstant erhöhtes Risiko von PE mit sich führt. Es gab auch bezüglich des Risikos für die Entstehung tiefer Venenthrombosen (TVT) einen ähnlichen Dosis-Wirkung-Trend, mit dem höchsten Risiko für Tofacitinib 10 mg bid und einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse und Tod (KV und alle Ursachen) für 10 mg bid im Vergleich zu TNFi. Die Risiken für arterielle thrombotische Ereignisse und für Tod waren in der 5-mg-bid-Gruppe im Vergleich zu TNFi nicht erhöht.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen klinischen Studien, bei denen es scheint, dass ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere PE) besteht, das bei Tofacitinib 10 mg bid größer ist als bei Tofacitinib 5 mg bid. Dieses erhöhte Risiko wurde bei RA-Patienten mit einem erhöhten Risiko für KV-Ereignisse (RA P123LTE Untergruppenanalyse) beobachtet. Auch PE-Ereignisse, die bei CU-Patienten mit 10 mg bid zur Erhaltung (nach 8 Wochen) aufgetreten sind, deuten auf dieses Risiko hin.

Es wird als angemessen erachtet, dass ein (dosisabhängiger) Zusammenhang zwischen Tofacitinib und thrombotischen Ereignissen, einschließlich PE, bei Patienten, die neben ihrer Autoimmunkrankheit, welche die Indikation für Tofacitinib bildet, bereits ein erhöhtes Risiko für eine KV-Krankheit aufweisen, verstärkt ist. Wenn es keine klare mechanistische Erklärung für die thrombotischen Ereignisse gibt, kann eine zugrunde liegende thrombogene Wirkung von Tofacitinib nicht ausgeschlossen werden.

Es wird in Erwägung gezogen, dass auch ein erhöhtes Risiko für TVT, nicht nur PE, besteht. Dies basiert auf den Ergebnissen der Studie A3921133 bei RA-Patienten mit KV-Risikofaktoren, wo dosisabhängige Zunahmen von PE und DVT beobachtet wurden. Dies beruht auch auf der Überlegung, dass PE gewöhnlich eine Fortsetzung von TVT im Becken oder in den Beinen ist, wobei ähnlich der Studie PE-Manifestationen in der Regel etwa dreimal so häufig auftreten wie TVT (Heit 2015<sup>1</sup>).

Ferner deuten die Daten aus anderen klinischen Studien darauf hin, dass die Inzidenzrate (IR)<sup>2</sup> von PE unter 10 mg bid bei den Patienten mit UC (0,25 [0,07-0,64]) am höchsten war, gefolgt von RA-

---

<sup>1</sup> John A. Heit Epidemiology of venous thromboembolism Nat Rev Cardiol. 2015 Aug; 12(8): 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83

<sup>2</sup> The IR estimates were calculated by inclusion of events occurring up to 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies). Exposure was defined as the total follow up time calculated up to the day of the first event within the event counting period for patients with the event or the last dose day plus a risk period of 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies) for patients without events.

Patienten (0,13 [0,08-0,21]), Patienten mit Psoriasis (PsO) (0,09 [0,04-0,19]) und Patienten mit PsA (0[0,0-0,58]).

Die höhere IR von PE unter CU-Patienten auf 10 mg bid kann nicht vollständig durch das höhere Hintergrundrisiko für PE bei dieser Patientenpopulation erklärt werden, da die IR unter den Patienten, die mit 5 mg bid behandelt werden, niedriger ist. Auch unter den Patienten mit RA wurde unter denen, die mit 5 mg behandelt wurden, im Vergleich zu 10 mg bid eine niedrigere IR für PE beobachtet, wenngleich der Unterschied zwischen diesen sehr gering ist. Eine Dosis-Wirkung-Beziehung für PE wird auch für die KV-bereicherte gepoolte Testdatenbankanalyse suggeriert. Auch unter den Patienten mit höherem KV-Risiko ist die IR von PE bei Patienten unter 10 mg bid höher als bei jenen unter 5 mg bid. Diese Ergebnisse deuten auf eine mögliche Dosis-Wirkung-Beziehung hin, die eine weitere gründliche Beurteilung erfordert.

Weitere Informationen sind erforderlich, um das Risiko in verschiedenen Indikationen und Dosierungen zu bewerten. Allerdings kann das hohe PE-Risiko in der RA-Studie im Zusammenhang mit 10 mg Tofacitinib zweimal täglich für CU-Patienten, die ebenfalls mit 10 mg zweimal täglich behandelt werden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer PE aufweisen, nicht ausgeschlossen werden.

Basierend auf den derzeit verfügbaren Informationen steht Tofacitinib im Zusammenhang mit einem dosisabhängigen Risiko einer Lungenembolie. Basierend auf den Zwischenergebnissen der Studie A3921133 ist dieses Risiko für Patienten, die 10 mg zweimal täglich einnehmen, signifikant. Lungenembolie (PE) ist ein schweres, lebensbedrohliches Ereignis und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xeljanz ist abhängig von der Fähigkeit, dieses Risiko wirksam zu unterbinden. Derzeit gibt es keine Maßnahmen, um das Risiko von PE-Patienten, die Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhalten und die ein höheres Risiko aufweisen, eine PE zu entwickeln, hinreichend zu minimieren. In Anbetracht des Risikos und der Schwere des Ereignisses hat der PRAC vorläufige Maßnahmen empfohlen, um die Verwendung von Tofacitinib bei Patienten, die für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich geeignet sind, zu beschränken, während eine vollständige Überprüfung der Daten weiter läuft. Patienten können Tofacitinib 10 mg zweimal täglich nur dann bekommen, wenn Sie keine PE-Risikofaktoren aufweisen.

### **Gründe für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Xeljanz eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und unter Berücksichtigung der in Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Gründe.
- Der PRAC hat die verfügbaren Daten aus der Studie A3921133 in Bezug auf das erhöhte Risiko einer Lungenembolie und der allgemeinen Sterblichkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die wegen rheumatoider Arthritis mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich ( bid) behandelt wurden, überprüft.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ein statistisch und klinisch wichtiger Unterschied im Auftreten einer Lungenembolie mit dem Tofacitinib 10 mg bid Behandlungszweig im Vergleich zu der aktiven TNF-Inhibitor-Kontrolle beobachtet wurde. Die Gesamthäufigkeit der Lungenembolie war im Studienzweig mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich um das 6-Fache höher als im TNF-Inhibitor-Zweig und etwa um das 3-Fache höher als Tofacitinib in anderen Studien im Tofacitinib-Programm. Eine Erhöhung der Gesamtmortalität im 10-mg-bid-Zweig wurde ebenfalls festgestellt.

- Aufgrund des schwerwiegenden Risikos ist der PRAC also der Ansicht, dass es angebracht ist, die Zahl der Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Lungenembolie, die Tofacitinib 10 mg bid ausgesetzt werden, zu begrenzen, bevor eine gründliche Überprüfung abgeschlossen ist. Daher hat der PRAC als vorläufige Maßnahmen empfohlen, die Produktinformationen zu ändern und die Verwendung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Lungenembolie zu kontraindizieren. Der PRAC hat zudem Warnungen hinsichtlich der Gefahr einer Lungenembolie in die Produktinformation eingebracht.

Der Ausschuss gelangte angesichts der oben genannten Punkte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xeljanz (Tofacitinib) vorbehaltlich der vereinbarten vorläufigen Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xeljanz (Tofacitinib) aus.