Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten
XELJANZ® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 5 mg Tofacitinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 10 mg Tofacitinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 118,88 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

Weiße, runde Tablette mit einem Durchmesser von 7,9 mm, mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „JKI 5“ auf der anderen Seite.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

Blaue, runde Tablette mit einem Durchmesser von 9,5 mm, mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „JKI 10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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). 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).

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).

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).

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [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 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten verfügen, für die Tofacitinib indiziert ist.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine 5 mg Filmtablette und sollte nicht überschritten werden.

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Tabelle 1 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

Tabelle 1: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt

Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt[a]	Die Umstellung der Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich und umgekehrt kann jeweils am Tag nach der letzten Dosis der jeweils anderen Tablettenart erfolgen.

[a] Siehe Abschnitt 5.2 für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten.

Ankylosierende Spondylitis

Die empfohlene Dosis Tofacitinib beträgt zweimal täglich 5 mg.

Colitis ulcerosa

Einleitungstherapie
Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen.

Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungsdosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Erhaltungstherapie
Die empfohlene Dosis für die Erhaltungstherapie beträgt zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oral.

Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib wird für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Malignome nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei CU-Patienten ohne erhöhtes Risiko für VTE, MACE und Malignome (siehe Abschnitt 4.4) kann zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oral in Betracht gezogen werden, wenn das Ansprechen auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt und der Patient auf andere Behandlungsoptionen für Colitis ulcerosa, z. B. eine Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren, nicht angesprochen hat. Eine Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für den Erhalt des Ansprechens gewählt werden.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung bei CU
Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung bis zu 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Polyartikuläre JIA und juvenile PsA (Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren)

Tofacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

Die empfohlene Dosis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren basiert auf den folgenden Gewichtskategorien:

Tabelle 2: Tofacitinib-Dosis bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und juveniler PsA ab einem Alter von zwei Jahren

Körpergewicht (kg)	**Dosierungsschema**
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
20 - < 40	4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich
≥ 40	5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich

Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, die mit Tofacitinib 5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich behandelt werden, können auf Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich umgestellt werden. Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg können nicht von der Tofacitinib Lösung zum Einnehmen umgestellt werden.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 3, 4 und 5 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm^3 sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm^3)	**Empfehlung**
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) unter 1.000 Zellen/mm^3 sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm^3 sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 4: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm^3)	**Empfehlung**
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 5: Niedriger Hämoglobinwert

Niedriger Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (g/dl)	**Empfehlung**
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

Wechselwirkungen

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.5), halbiert werden.

- Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden (bei erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen).
- Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden (bei erwachsenen Patienten).

Nur bei Kindern und Jugendlichen: Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung innerhalb von 18 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig überdacht werden.

Absetzen der Behandlung bei AS

Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung bei AS innerhalb von 16 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4 zur Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter.

Eingeschränkte Leberfunktion

Tabelle 6: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Kategorie Leberfunktions-störung	**Klassifizierung**	**Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke**
Leicht	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt (siehe Abschnitt 5.2).
Schwer	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tabelle 7: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kategorie Nierenfunktions-störung	**Kreatinin-Clearance**	**Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke**
Leicht	50–80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30–49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen)	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit polyartikulärer JIA und juveniler PsA sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen in einem Alter unter 18 Jahren in anderen Anwendungsgebieten (z. B. Colitis ulcerosa) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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)

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt, Malignome und Mortalität jeglicher Ursache im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).

Kombination mit anderen Therapien

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika, wie TNF-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, IL-17-Antagonisten, IL-12/IL-23-Antagonisten, Integrin-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

In klinischen RA-Studien traten bei der Kombination von Tofacitinib mit MTX Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit Tofacitinib.

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Phosphodiesterase-4-Hemmern wurde in klinischen Tofacitinib-Studien nicht untersucht.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, zerebrale Sinusvenenthrombosen (CVST) und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 4.8). In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor

aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr (≥ 2× ULN, *upper limit of normal*) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte < 2× ULN hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte ≥ 2× ULN in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist.

Die Dosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib für die Erhaltungstherapie wird bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für VTE, MACE und Malignome nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für Malignome (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse [einschließlich Myokardinfarkt]“ und „Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen“) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen VTE-Risikofaktoren als solche für MACE oder Malignome sollte Tofacitinib mit Vorsicht angewendet werden. VTE-Risikofaktoren, die keine Risikofaktoren für MACE oder Malignome sind, umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden.

Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests ≥ 2× ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Retinale Venenthrombose

Retinale Venenthrombose (RVT) wurde bei Patienten berichtet, die mit Tofacitinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen, die auf eine RVT hinweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Schwerwiegende Infektionen

Schwerwiegende und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei Patienten berichtet, die Tofacitinib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in

asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Kortikosteroide einnehmen, können anfällig für Infektionen sein.

Eine Tofacitinib-Therapie sollte nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden.

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten

- mit wiederkehrenden Infektionen,
- mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,
- die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben,
- mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen.

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, einer opportunistischen Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte eine Behandlung mit Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt (siehe Abschnitt 5.1).

Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 erläutert.

Tuberkulose

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten,

- die Tuberkulose ausgesetzt waren,
- die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose gelebt oder diese bereist haben.

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.

Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von Tofacitinib mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

Virusreaktivierung

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes zoster erhöht zu sein bei:

- Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft.
- Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm3 (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) behandelt wurden.
- Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

Während der Anwendung nach der Markteinführung von Tofacitinib zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen (einschließlich zulassungsüberschreitender Anwendung [„*Off-Label-Use*“]) wurde über progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) berichtet. PML kann tödlich sein und soll bei immunsupprimierten Patienten mit neuen bzw. sich verschlimmernden neurologischen Symptomen bei der Differentialdiagnostik berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf PML ist die Gabe von Tofacitinib während der entsprechenden diagnostischen Bewertung zu unterbrechen. Wenn eine PML bestätigt wird, muss die Behandlung mit Tofacitinib beendet werden.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

Bei Patienten unter Tofacitinib wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.1).

Malignome und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen

Erkrankungen, insbesondere NMSC, Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

NMSC, Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet.

Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Bei Patienten in einem Alter von 65 Jahren und älter, Patienten, die aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.1).
Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen RA-Studien und in der Anwendungsbeobachtung nach Zulassung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit Tofacitinib behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

Magen-Darm-Perforationen

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Tofacitinib ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.

Frakturen

Frakturen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tofacitinib behandelt wurden.

Tofacitinib sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Frakturen, wie älteren Patienten, weiblichen Patienten und Patienten unter Kortikosteroidtherapie, unabhängig von Indikation und Dosierung, mit Vorsicht angewendet werden.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests). Bei der Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, eingeleitet wird. Nach Beginn der

Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden.

Laborparameter

Lymphozyten
Die Behandlung mit Tofacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate von Lymphozytopenien verbunden. Bei Lymphozytenzahlen unter 750 Zellen/mm^3 wurden vermehrt schwerwiegende Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm^3 sollte die Behandlung mit Tofacitinib nicht eingeleitet oder fortgeführt werden. Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen auf Basis der Lymphozytenzahlen siehe Abschnitt 4.2.

Neutrophile
Die Behandlung mit Tofacitinib stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als 2.000 Zellen/mm³). Bei erwachsenen Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm^3 und Kindern und Jugendlichen mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.200 Zellen/mm^3 sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2.

Hämoglobin
Die Behandlung mit Tofacitinib wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2.

Überwachung der Lipidwerte
Während der Behandlung mit Tofacitinib kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. Acht Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit Tofacitinib können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

Hypoglykämie bei Patienten, die aufgrund eines Diabetes behandelt werden

Nach Einleitung einer Tofacitinib-Therapie bei Patienten, die Arzneimittel gegen Diabetes erhalten haben, wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet. Bei Auftreten einer Hypoglykämie könnte eine Dosisanpassung der antidiabetischen Arzneimittel erforderlich sein.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten, insbesondere von pJIA- und jPsA-Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit Tofacitinib anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte die vorbestehende Immunsuppression des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster sollte gemäß den Impfempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr bDMARD erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Tofacitinib durch andere Arzneimittel

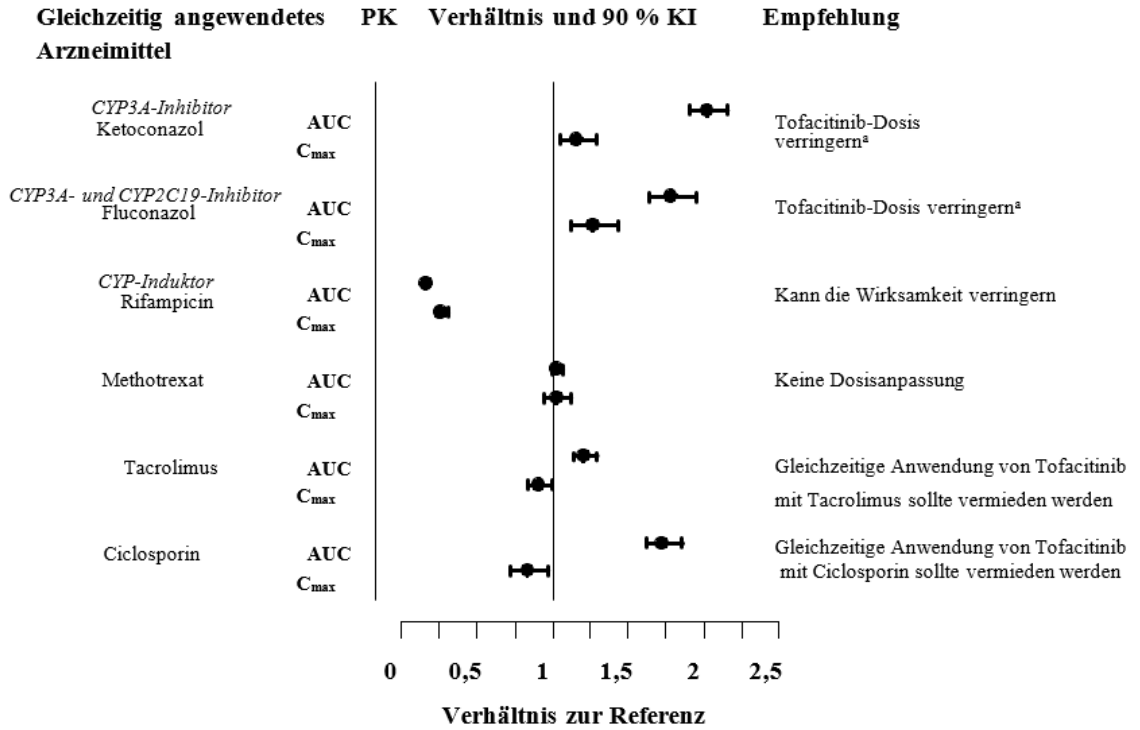
Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein-Inhibitoren beeinflussen die PK von Tofacitinib wahrscheinlich nur unwesentlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die AUC von Tofacitinib, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von

Tofacitinib und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen (siehe Abbildung 1). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit Tofacitinib wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den C_{max}-Wert von Tofacitinib, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den C_{max} von Tofacitinib senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15-25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die PK von Tofacitinib bei RA-Patienten (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 Auswirkung anderer Arzneimittel auf die PK von Tofacitinib



Hinweis: Die Referenzgruppe steht für die Anwendung von Tofacitinib allein

[a] Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg verringert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

<u>Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Tofacitinib</u>

Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib hatte bei gesunden weiblichen Probanden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Empfängnisverhütungsmittel Levonorgestrel und Ethinylestradiol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit einmal wöchentlich 15-25 mg MTX bei RA-Patienten verringerten sich die AUC und C_{max} von MTX um 10 % bzw. 13 %. Das Ausmaß der Verringerung der MTX-Exposition rechtfertigt keine Veränderungen der individuellen MTX-Dosierung.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinträchtigte die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Stillzeit

Basierend auf veröffentlichten Daten geht Tofacitinib in die Muttermilch über. Die Auswirkung von Tofacitinib auf das gestillte Kind ist auf Grundlage von Daten aus veröffentlichter Literatur und Daten nach Markteinführung nicht bekannt. Diese Daten sind auf eine kleine Anzahl von Fällen ohne kausal bedingte unerwünschte Ereignisse beschränkt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tofacitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Rheumatoide Arthritis
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
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 %). Zu den im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten opportunistischen Infektionen gehörten TB und andere mykobakterielle Infektionen, Infektionen mit Cryptococcus, Histoplasmose, ösophageale Candidose, multidermatomaler Herpes zoster, Cytomegalievirus-Infektion, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwerwiegende Infektionen können

ebenfalls auftreten (z. B. Kokzidiomykose).

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 %)

Der Anteil der Patienten, die in den ersten 3 Monaten der doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten Studien die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug für die mit Tofacitinib behandelten Patienten 3,8 %. Die häufigsten Infektionen, die in kontrollierten klinischen Studien in den ersten 3 Monaten zu einem Therapieabbruch führten waren Herpes zoster (0,19 %) und Pneumonie (0,15 %).

Psoriasis-Arthritis
Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver PsA mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

Ankylosierende Spondylitis
Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver AS mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

Colitis ulcerosa
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die in den Induktionsstudien zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhielten, waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Übelkeit und Arthralgie.

In den Induktions- und Erhaltungsstudien waren die häufigsten Kategorien schwerwiegender Nebenwirkungen sowohl in den Tofacitinib- als auch in den Placebo-Gruppen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Infektionen. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war eine Verschlechterung der CU.

Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheitsprofil bei Patienten mit CU mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien an RA-, PsA-, AS- und CU-Patienten nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien, die wie folgt festgelegt sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Tabelle 8: Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie Influenza Herpes zoster Harnwegsinfekt Sinusitis Bronchitis Nasopharyngitis Pharyngitis	Tuberkulose Divertikulitis Pyelonephritis Zellulitis Herpes simplex Virale Gastroenteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Disseminierte Tuberkulose Bakteriämie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie Pneumokokken-Pneumonie Bakterielle Pneumonie Zytomegalie-Virus-Infektion Bakterielle Arthritis	Tuberkulose des Zentralnerven-systems Kryptokokken-Meningitis Nekrotisierende Fasziitis Enzephalitis Staphylokokken-Bakteriämie *Mycobacterium-avium*-Komplex-Infektion Atypische mykobakterielle Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Lungenkrebs Nicht-melanozytärer Hautkrebs	Lymphom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie Anämie	Leukopenie Neutropenie			
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit* Angioödem* Urtikaria*
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Dyslipidämie Hyperlipidämie Dehydrierung			
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie			
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt			
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Venöse thromboembolische Ereignisse**			

Systemorgan-klasse	**Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100**	**Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000**	**Sehr selten < 1/10.000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe Verstopfte Nebenhöhlen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen Erbrechen Diarrhö Übelkeit Gastritis Dyspepsie				
Leber- und Gallenerkrankun-gen		Lebersteatose Erhöhte Leberenzymwerte Erhöhung der Transaminasen Erhöhter Gamma-Glutamyltrans-ferasewert	Anormaler Leberfunktions-test		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Ausschlag Akne	Erythem Pruritus			
Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie	Gelenkschwellung Tendinitis	Muskuloskelettale Schmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Pyrexie Fatigue			

Systemorgan-klasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Untersuchungen	Erhöhte Kreatin-phosphokinase im Blut	Erhöhter Blut-Kreatininspiegel Erhöhter Blut-cholesterinspiegel Erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte Gewichtszunahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Bänderdehnung Muskelzerrung			

*Daten aus Spontanberichten
**Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen LE, TVT, retinale Venenthrombose und zerebrale Sinusvenenthrombose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Venöse thromboembolische Ereignisse

Rheumatoide Arthritis
In einer groß angelegten (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren und älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde eine erhöhte und dosisabhängige Inzidenz von VTE bei Patienten beobachtet, die mit Tofacitinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die TNF-Inhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die Mehrzahl dieser Ereignisse war schwerwiegend und einige führten zum Tod. Die Inzidenzraten (95 % KI) für LE bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und TNF-Inhibitoren betrugen jeweils 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) und 0,06 (0,01–0,17) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die Hazard Ratio (HR) für LE jeweils 2,93 (0,79–10,83) bzw. 8,26 (2,49–27,43) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bzw. zweimal täglich 10 mg Tofacitinib (siehe Abschnitt 5.1). Die Mehrheit (97 %) der mit Tofacitinib behandelten Patienten, bei denen eine LE beobachtet wurde, hatten VTE-Risikofaktoren.

Ankylosierende Spondylitis
In den kombinierten randomisierten kontrollierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien kam es bei 420 Patienten (233 Patientenjahre Beobachtung), die bis zu 48 Wochen lang Tofacitinib erhielten, zu keinen VTE.

Colitis ulcerosa (CU)
In der laufenden Anschlussstudie zu CU wurden bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhielten und VTE-Risikofaktor(en) aufwiesen, Fälle von LE und TVT beobachtet.

Allgemeine Infektionen

Rheumatoide Arthritis
In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 616 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 642 Patienten) betrugen die Infektionsraten über 0–3 Monate in den Tofacitinib-Monotherapie-Gruppen 16,2 % (100 Patienten) bzw. 17,9 % (115 Patienten) im Vergleich zu 18,9 % (23 Patienten) in der Placebogruppe (insgesamt 122 Patienten). In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit DMARD-Begleitmedikation mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 973 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 969 Patienten) betrugen die Infektionsraten über 0–3 Monate in der Behandlungsgruppe Tofacitinib plus DMARD 21,3 % (207 Patienten) bzw. 21,8 % (211 Patienten) im Vergleich zu 18,4 % (103 Patienten) in der Behandlungsgruppe DMARD plus Placebo (insgesamt 559 Patienten).

Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis (3,7 % bzw. 3,2 %).

Die Gesamthäufigkeit von Infektionen unter Tofacitinib in der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen (insgesamt 4.867 Patienten) betrug 46,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (43,8 bzw. 47,2 Patienten mit Ereignissen für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg). Für Patienten unter Monotherapie (insgesamt 1.750) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 48,9 bzw. 41,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Für Patienten unter DMARD-Begleittherapie (insgesamt 3.117) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 41,0 bzw. 50,3 Patientenereignisse pro 100 Patientenjahre.

Ankylosierende Spondylitis
In den kombinierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien lag die Häufigkeit von Infektionen während des placebokontrollierten Zeitraums von bis zu 16 Wochen in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib (185 Patienten) bei 27,6 % und in der Placebogruppe (187 Patienten) bei 23,0 %. In den kombinierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien betrug die Häufigkeit von Infektionen bei den 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib behandelt wurden, 35,1 %.

Colitis ulcerosa
In den randomisierten, 8-wöchigen Phase 2/3-Induktionsstudien betrug der Anteil an Patienten mit Infektionen in der Gruppe mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib 21,1 % (198 Patienten), im Vergleich zu 15,2 % (43 Patienten) in der Placebogruppe. In der randomisierten, 52-wöchigen Phase 3-Erhaltungsstudie betrug der Anteil an Patienten mit Infektionen in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib 35,9 % (71 Patienten) und 39,8 % (78 Patienten) in der Gruppe mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, im Vergleich zu 24,2 % (48 Patienten) in der Placebogruppe.

In der gesamten Therapieerfahrung mit Tofacitinib war die am häufigsten berichtete Infektion Nasopharyngitis, die bei 18,2 % der Patienten (211 Patienten) auftrat.

In der gesamten Therapieerfahrung mit Tofacitinib lag die Gesamthäufigkeit von Infektionen bei 60,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (49,4 % betroffene Patienten; insgesamt 572 Patienten).

Schwerwiegende Infektionen

Rheumatoide Arthritis
In den kontrollierten klinischen Studien über 6 und 24 Monate betrug die Rate schwerwiegender Infektionen in der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. In der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 10 mg

Tofacitinib betrug die Inzidenzrate 1,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre, in der Placebo-Gruppe 0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre und in der MTX-Gruppe 1,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

In den Studien mit einer Dauer von 6, 12, oder 24 Monaten betrugen die Inzidenzraten schwerwiegender Infektionen in den Tofacitinib plus DMARD-Behandlungsgruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 3,6 bzw. 3,4 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre im Vergleich zu 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Placebo plus DMARD-Gruppe.

In der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen betrug die Gesamthäufigkeit schwerwiegender Infektionen unter Tofacitinib 2,4 bzw. 3,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die Tofacitinib-Gruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie, Herpes zoster, Harnwegsinfekt, Zellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle opportunistischer Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde ein dosisabhängiger Anstieg schwerwiegender Infektionen unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenzraten (95 % KI) für schwerwiegende Infektionen bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und TNF-Inhibitoren betrugen jeweils 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) und 2,44 (2,02; 2,92) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die Hazard Ratio (HR) für schwerwiegende Infektionen jeweils 1,17 (0,92; 1,50) bzw. 1,48 (1,17; 1,87) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Ankylosierende Spondylitis
In den kombinierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien kam es unter den 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib behandelt wurden, zu einer schwerwiegenden Infektion (aseptische Meningitis). Daraus ergibt sich eine Rate von 0,43 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Colitis ulcerosa
Die Inzidenzraten und Arten schwerwiegender Infektionen in den klinischen CU-Studien waren im Allgemeinen ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien in den Behandlungsgruppen mit Tofacitinib-Monotherapie berichtet wurden.

Schwerwiegende Infektionen bei älteren Patienten
Von den 4.271 Patienten, die an den RA-Studien I-VI (siehe Abschnitt 5.1) teilnahmen, waren 608 RA-Patienten 65 Jahre oder älter, darunter 85 Patienten, die 75 Jahre und älter waren. Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen unter den mit Tofacitinib behandelten Patienten war in der Altersgruppe ab 65 Jahren höher als in der Altersgruppe unter 65 Jahren (4,8 bzw. 2,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde ein Anstieg schwerwiegender Infektionen bei Patienten in einem Alter von 65 Jahren und älter beobachtet, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhielten, im Vergleich zu TNF-Inhibitoren und zweimal täglich 5 mg Tofacitinib (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten ≥ 65 Jahren betrugen die Inzidenzraten (95 % KI) für schwerwiegende Infektionen bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und TNF-Inhibitoren jeweils

4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) und 3,73 (2,81; 4,85) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die Hazard Ratio (HR) für schwerwiegende Infektionen bei Patienten ≥ 65 Jahren 1,08 (0,74; 1,58) bzw. 1,55 (1,10; 2,19) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bzw. zweimal täglich 10 mg Tofacitinib.

Schwerwiegende Infektionen aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung
Daten aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Tofacitinib bei RA-Patienten aus einem Register (US Corrona) zeigten, dass eine numerisch höhere Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen bei der einmal täglichen Einnahme von 11 mg Retardtabletten im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von 5 mg Filmtabletten beobachtet wurde. Vorläufige Inzidenzraten (95 % KI) (ohne Anpassung für Alter oder Geschlecht) lagen in den mit 11 mg Retardtabletten einmal täglich bzw. 5 mg Filmtabletten zweimal täglich behandelten Gruppen ab der Verfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform 12 Monate nach der Einleitung der Therapie bei 3,45 (1,93; 5,69) bzw. 2,78 (1,74; 4,21) und 36 Monate nach der Einleitung der Therapie bei 4,71 (3,08; 6,91) bzw. 2,79 (2,01; 3,77) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Die nicht adjustierte Hazard Ratio lag bei 1,30 (95 % KI: 0,67; 2,50) nach 12 Monaten und 1,93 (95 % KI: 1,15; 3,24) nach 36 Monaten bei 11 mg Retardtabletten einmal täglich im Vergleich zur Dosis mit 5 mg Filmtabletten zweimal täglich. Die Daten basieren auf einer kleinen Patientenzahl mit beobachteten Ereignissen mit relativ großen Konfidenzintervallen und begrenzter Nachbeobachtungszeit.

Virusreaktivierung

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft, bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr bDMARD erhalten hatten, bei Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm^3 oder bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt werden, ist das Risiko für Herpes zoster möglicherweise erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu TNF-Inhibitoren ein Anstieg von Herpes-zoster-Ereignissen beobachtet. Die Inzidenzraten (95 % KI) für Herpes zoster bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren betrugen jeweils 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) und 1,18 (0,90; 1,52) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Laboruntersuchungen

Lymphozyten
In den kontrollierten klinischen RA-Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 0,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm^3 und bei 1,9 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm^3.

In der RA-Langzeit-Sicherheits-Population kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 1,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm^3 und bei 8,4 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm^3.

Bestätigte ALC-Werte unter 750 Zellen/mm^3 waren mit einem gehäuften Auftreten schwerwiegender Infektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen CU-Studien waren ALC-Veränderungen, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Neutrophile
In den kontrollierten klinischen RA-Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 0,08 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ANC-Werte unter 1.000 Zellen/mm^3. In keiner Patientengruppe wurden bestätigte Abnahmen der ANC unter 500 Zellen/mm^3 beobachtet. Es war kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen zu erkennen.

In der RA-Langzeit-Sicherheits-Population stimmten Muster und Inzidenz der bestätigten ANC-Abnahmen mit den Befunden aus den kontrollierten klinischen Studien überein (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen CU-Studien waren ANC-Veränderungen, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Thrombozyten
Die Patienten in den kontrollierten klinischen Phase-3-Studien (RA, PsA, AS, CU) mussten eine Thrombozytenzahl von ≥ 100.000 Zellen/mm^3 aufweisen, um für die Aufnahme in die Studie in Frage zu kommen. Daher liegen keine Angaben zu Patienten mit Thrombozytenzahlen < 100.000 Zellen/mm^3 vor Beginn der Behandlung mit Tofacitinib vor.

Leberenzymtests
Bestätigte Erhöhungen der Leberenzymwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normal-Grenzwerts (3x ULN, *upper limit of normal*) wurden bei RA-Patienten gelegentlich beobachtet. Bei RA-Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten führte eine Therapieanpassung, wie z. B. Dosisreduktion gleichzeitig angewendeter DMARD, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Senkung der Tofacitinib-Dosis zu einer Abnahme oder Normalisierung der Leberenzymwerte.

Im kontrollierten Teil der RA-Monotherapie-Studie der Phase 3 (0-3 Monate, Studie I, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten.

In der RA-Monotherapie-Studie der Phase 3 (0-24 Monate, Studie VI, siehe Abschnitt 5.1), wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 7,1 %, 3,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 3,3 %, 1,6 % bzw. 1,5 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten.

Im kontrollierten Teil der Phase 3-RA-Studien zur DMARD-Begleittherapie (0-3 Monate, Studien II–V, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 0,9 %, 1,24 % bzw. 1,14 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. In diesen Studien wurden AST-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 0,72 %, 0,5 % bzw. 0,31 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten.

In den RA-Langzeit-Erweiterungsstudien zur Monotherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,1 % bzw. 1,4 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib

erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3x ULN wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei < 1,0 % der Patienten beobachtet.

In den RA-Langzeit-Erweiterungsstudien zur DMARD-Begleittherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,8 % bzw. 1,6 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3x ULN wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei < 1,0 % der Patienten beobachtet.

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurden ALT-Anstiege größer oder gleich 3 x ULN bei jeweils 6,01 %, 6,54 % und 3,77 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten. AST-Anstiege größer oder gleich 3 x ULN wurden bei jeweils 3,21 %, 4,57 % und 2,38 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten.

In den klinischen CU-Studien waren Veränderungen von Leberenzymwerten, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Lipide
Erhöhungen der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) wurden in den kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis erstmals 1 Monat nach Beginn der Tofacitinib-Therapie untersucht. Die zu diesem Zeitpunkt beobachteten Erhöhungen blieben danach stabil.

Änderungen der Lipidparameter von den Ausgangswerten bis zum jeweiligen Studienende (6-24 Monate) der kontrollierten, klinischen RA-Studien werden nachfolgend zusammengefasst:

- Der mittlere LDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bis Monat 12 um 15 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 20 %. Nach 24 Monaten stieg der LDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib um 16 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 19 %.
- Der mittlere HDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bis Monat 12 um 17 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 18 %. Nach 24 Monaten stieg der HDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib um 19 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 20 %.

Nach dem Absetzen von Tofacitinib gingen die Lipidspiegel auf die Ausgangswerte zurück.

Die mittleren LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten und die Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-Quotienten blieben bei den mit Tofacitinib behandelten Patienten weitgehend unverändert.

In einer kontrollierten klinischen RA-Studie konnten die erhöhten LDL-Cholesterin- und ApoB-Werte mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

In den RA-Langzeit-Sicherheits-Populationen stimmten die Erhöhungen der Lipidparameter mit den Beobachtungen in den kontrollierten klinischen Studien überein.

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurden die nachfolgend zusammengefassten Änderungen der Lipidparameter vom Ausgangswert bis Monat 24 beobachtet:

- Der mittlere LDL-Cholesterinwert stieg bis Monat 12 um jeweils 13,80 %, 17,04 % und 5,50 % bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten. Nach 24 Monaten betrug der Anstieg jeweils 12,71 %, 18,14 % bzw. 3,64 %.
- Der mittlere HDL-Cholesterinwert stieg bis Monat 12 um jeweils 11,71 %, 13,63 % und 2,82 % bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten. Nach 24 Monaten betrug der Anstieg jeweils 11,58 %, 13,54 % bzw. 1,42 %.

In den klinischen CU-Studien waren Lipidveränderungen, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Myokardinfarkt

Rheumatoide Arthritis

In einer großen (n = 4362) randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor betrugen die Inzidenzraten (95 % KI) für nicht tödlichen Myokardinfarkt bei Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich und TNF-Inhibitoren 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) bzw. 0,16 (0,07; 0,31) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Es wurden wenige tödliche Myokardinfarkte berichtet, wobei die Raten bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu den mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten ähnlich waren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Für die Studie mussten mindestens 1.500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden.

Maligne Erkrankungen außer NMSC

Rheumatoide Arthritis

In einer großen (n = 4.362) randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor betrugen die Inzidenzraten (95 % KI) für Lungenkrebs bei Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich und TNF-Inhibitoren 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) bzw. 0,13 (0,05; 0,26) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Für die Studie mussten mindestens 1.500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden.

Die Inzidenzraten (95 % KI) für Lymphome bei Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich und TNF-Inhibitoren betrugen 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) bzw. 0,02 (0,00; 0,10) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile PsA
Die Nebenwirkungen bei JIA-Patienten in der Phase-3-Zulassungsstudie (Studie JIA-I) und in der Langzeit-Erweiterungsstudie, in die Kinder und Jugendliche mit pJIA, jPsA, ERA und sJIA aufgenommen wurden, stimmten im Allgemeinen in Art und Häufigkeit mit denjenigen überein, die

bei erwachsenen RA-Patienten beobachtet wurden, mit Ausnahme einiger Infektionen (Infektion der oberen Atemwege und Virusinfektion) sowie gastrointestinaler oder allgemeiner Symptome (Bauchschmerzen und Fieber), die häufiger bei Kindern und Jugendlichen mit JIA auftraten. MTX war das am häufigsten gleichzeitig angewendete csDMARD (an Tag 1 nahmen 156 von 157 Patienten MTX als csDMARDs ein). Es liegen unzureichende Daten zum Sicherheitsprofil von Tofacitinib bei einer gleichzeitigen Anwendung mit anderen csDMARD vor.

Infektionen
In der doppelblinden Phase von Studie JIA-I waren Infektionen die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (44,3 %). Der Schweregrad der Infektionen war in der Regel leicht bis mittelschwer.

In Studie JIA-I wurden schwerwiegende Infektionen bei 3 Patienten (1,3 %), die mit Tofacitinib behandelt wurden, gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 2,43 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Herpes zoster wurde bei 2 Patienten (0,9 %) gemeldet, mit einer Inzidenzrate von 1,63 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Beide Ereignisse umfassten ein einzelnes Dermatom und waren nicht schwerwiegend.

In der Langzeit-Erweiterungsstudie traten schwerwiegende Infektionen bei 14 Patienten (4,6 %) auf, die mit Tofacitinib behandelt wurden. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 1,50 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Herpes zoster und Pneumonie. Herpes-zoster-Ereignisse wurden bei 6 Patienten (2,0 %) gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 0,64 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Bei 2 dieser Patienten (0,7 %) traten schwerwiegende Ereignisse in Form von multidermatomalem Herpes zoster mit einer Inzidenzrate von 0,21 Ereignissen pro 100 Patientenjahre auf. Darüber hinaus traten 3 Herpes-zoster-Ereignisse (2 schwerwiegende und 1 nicht schwerwiegendes) auf, die auf ein einzelnes Dermatom begrenzt waren. Das übrige Herpes-zoster-Ereignis war nicht schwerwiegend, umfasste 2 nebeneinander liegende Dermatome und trat bei einem Patienten mit einem früheren nicht schwerwiegenden Varicella-Ereignis auf, das 5,8 Jahre zuvor in der Studie gemeldet wurde.

Nebenwirkungen der Leber
Patienten in der Zulassungsstudie zu JIA mussten AST- und ALT-Werte unter dem 1,5-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts (ULN) aufweisen, um in die Studie aufgenommen zu werden. In Studie JIA-I wurden ALT-Erhöhungen > 5 × ULN bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchsterminen bei 1 Patienten (0,4 %), der Tofacitinib und eine Hintergrundtherapie mit Methotrexat erhielt, gemeldet; das Ereignis wurde als mit Tofacitinib im Zusammenhang stehend bewertet und klang nach Absetzen von Methotrexat und Tofacitinib ab. In der Langzeit-Erweiterungsstudie wurden AST- oder ALT-Erhöhungen > 5 × ULN bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchsterminen bei 2 Patienten (0,66 %) gemeldet; beide Ereignisse wurden als nicht mit Tofacitinib im Zusammenhang stehend bewertet. Keines der Ereignisse in irgendeiner der Studien erfüllte die Kriterien nach „Hy's Law".

Laboruntersuchungen
Veränderungen von Laborwerten bei JIA-Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm entsprachen denjenigen bei erwachsenen RA-Patienten. Patienten in der Zulassungsstudie zu JIA mussten für die Aufnahme in die Studie eine Thrombozytenzahl von ≥ 100.000 Zellen/mm^3 aufweisen. Deshalb stehen keine Daten für JIA-Patienten mit Thrombozytenzahlen <100.000 Zellen/mm^3 vor Beginn der Behandlung mit Tofacitinib zur Verfügung.

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung von Tofacitinib. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Pharmakokinetische Daten gesunder Probanden mit einer Einzeldosis von bis zu 100 mg lassen erwarten, dass mehr als 95 % der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppen: Immunsuppressiva, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren; ATC-Code: L04AF01

Wirkmechanismus

Tofacitinib ist ein potenter, selektiver Inhibitor der JAK-Familie. In Enzym-Assays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße TyK2. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Tofacitinib durch eine hohe Selektivität gegenüber anderen Kinasen des menschlichen Genoms aus. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktioneller Selektivität gegenüber Zytokin-Rezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei RA-Patienten war eine bis zu 6-monatige Tofacitinib-Behandlung mit dosisabhängigen Verringerungen der CD16/56+ natürlichen Killerzellen (NK) verbunden, wobei maximale Verringerungen schätzungsweise etwa 8–10 Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Nach Beendigung der Behandlung hatten sich diese Veränderungen innerhalb von 2–6 Wochen im Allgemeinen wieder normalisiert. Die Behandlung mit Tofacitinib ging mit einem dosisabhängigen

Anstieg der B-Lymphozyten einher. Die Veränderungen der Anzahl zirkulierender T-Lymphozyten und ihrer Untergruppen (CD3+, CD4+ und CD8+) waren gering und uneinheitlich.

Nach einer Langzeitbehandlung (mittlere Dauer der Tofacitinib-Behandlung ca. 5 Jahre) zeigten sich mittlere Verringerungen der CD4+ und CD8+ T-Lymphozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert von 28 % bzw. 27 %. Im Gegensatz zur beobachteten Abnahme nach der kurzzeitigen Dosierung erhöhte sich die Anzahl der CD16/56+ natürlichen Killerzellen gegenüber dem Ausgangswert im Mittel um 73 %. Die CD19+ B-Zellzahlen zeigten nach der Langzeitbehandlung mit Tofacitinib keinen weiteren Anstieg. All diese Veränderungen der Lymphozyten-Untergruppen kehrten nach zeitweiser Unterbrechung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen schwerwiegenden oder opportunistischen Infektionen oder Herpes zoster und den Zellzahlen der Lymphozyten-Untergruppen (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich der Überwachung der absoluten Lymphozytenzahl).

Veränderungen der IgG-, IgM- und IgA-Serumspiegel waren bei RA-Patienten nach 6-monatiger Tofacitinib-Behandlung gering, nicht dosisabhängig und ähnlich wie unter Placebo, was auf das Fehlen einer systemischen humoralen Suppression schließen lässt.

Nach Beginn der Behandlung mit Tofacitinib wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein rascher Abfall des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum festgestellt, der während der weiteren Behandlung bestehen blieb. Die unter Tofacitinib beobachteten Veränderungen des CRP normalisieren sich innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung nicht vollständig, was auf eine im Vergleich zur Halbwertszeit längere Dauer der pharmakodynamischen Wirkung hindeutet.

Impfstoff-Studien

In einer kontrollierten klinischen Studie mit RA-Patienten, die die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oder Placebo begannen, war das Ansprechen auf die Impfung mit Grippeimpfstoff in beiden Gruppen ähnlich: 57 % Tofacitinib und 62 % Placebo. Für die Impfung mit Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff war das Ansprechen wie folgt: 32 % bei Patienten, die Tofacitinib und MTX erhielten, 62 % unter Tofacitinib-Monotherapie, 62 % unter MTX-Monotherapie und 77 % unter Placebo. Die klinische Relevanz dieser Daten ist nicht bekannt, jedoch lieferte eine separate Impfstoff-Studie mit Grippe- und Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoffen bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ähnliche Ergebnisse.

Es wurde eine kontrollierte Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis und unter MTX-Basistherapie durchgeführt, in der die Patienten 2 bis 3 Wochen vor Einleitung einer 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder Placebo mit einem attenuierten Lebendimpfstoff gegen Herpes immunisiert wurden. Nach 6 Wochen wurden sowohl bei den mit Tofacitinib als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten humorale und zellvermittelte Immunantworten auf VZV nachgewiesen. Diese Immunantworten ähnelten denen, die bei gesunden Probanden im Alter ab 50 Jahren beobachtet wurden. Bei einem Patienten ohne Varizella-Infektion in der Vorgeschichte und ohne Varizella-Antikörper bei Studienbeginn wurde 16 Tage nach der Impfung eine Ausbreitung des Vakzinstamms festgestellt. Tofacitinib wurde abgesetzt und der Patient erholte sich nach der Behandlung mit Standarddosen eines antiviralen Arzneimittels. Dieser Patient zeigte anschießend eine robuste, wenn auch verzögerte humorale und zellvermittelte Immunantwort auf den Impfstoff (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib Filmtabletten wurden in 6 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen-Studien bei über 18 Jahre alten Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, diagnostiziert nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), untersucht. Tabelle 9 enthält Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

Tabelle 9: Klinische Studien der Phase 3 mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Studien	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiv[a]	MTX-IR
Kontrolle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Begleit-therapie	Keine[b]	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	Keine[b]	3 parallele Studienarme: • Tofacitinib-Monotherapie • Tofacitinib +MTX • ADA+MTX
Hauptmerk-male	Monotherapie	Verschiedene csDMARDs	Wirkstoff-Kontrolle (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monotherapie, Wirkstoff-vergleich (MTX), Röntgen	Tofacitinib mit und ohne MTX im Vergleich zu ADA mit MTX
Anzahl der behandelten Patienten	610	792	717	797	399	956	1.146
Gesamt-studiendauer	6 Monate	1 Jahr	1 Jahr	2 Jahre	6 Monate	2 Jahre	1 Jahr
Ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte[c]	Monat 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ESR) < 2,6	Monat 6: ACR20 DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 6: ACR20 DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 6: ACR20 mTSS DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ESR) < 2,6	Monat 6: mTSS ACR70	Monat 6: ACR50
Zeitpunkt der obligatori-schen Um-stellung von Placebo auf zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib	Monat 3	Monat 6 (Placebo-Patienten mit einem Rückgang der Anzahl geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke von < 20 % wurden nach 3 Monaten auf Tofacitinib umgestellt)			Monat 3	N. z.	N. z.

[a.] ≤ 3 wöchentliche Dosen (MTX-naiv)

[b.] Malariamittel waren zulässig.

[c.] Ko-primäre Endpunkte: mittlere mTSS-Änderung gegenüber Ausgangswert; Anteil der Patienten, die ACR-Ansprechraten von 20 oder 70 erreichen; mittlere HAQ-DI-Änderung gegenüber Ausgangswert; Anteil der Patienten, die einen DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) erreichen.

mTSS = modifizierter Sharp-Gesamtscore (modified Total Sharp Score), ACR20(70) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (≥ 70 %) Verbesserung, DAS28 = Krankheits-Aktivitäts-Score (Disease Activity Score) für 28 Gelenke, ESR = Erythrozyten-Sedimentationsrate, HAQ-DI = Fragebogen zu Erfassung des Behinderungsgrads (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD = Krankheitsverändernder antirheumatischer Wirkstoff (disease-modifying antirheumatic drug), IR = Patienten mit unzureichendem Ansprechen (inadequate responder), csDMARD = konventioneller synthetischer DMARD, TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor, N. z. = nicht zutreffend, ADA = Adalimumab, MTX = Methotrexat.

Klinisches Ansprechen

ACR-Ansprechrate
In Tabelle 10 werden die prozentualen Anteile der mit Tofacitinib behandelten Patienten aufgeführt, die in den Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start und ORAL Strategy eine Ansprechrate von ACR20, ACR50 und ACR70 erreichten. In allen Studien zeigten die mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten nach 3 und 6 Monaten im Vergleich zu den mit Placebo (oder MTX in der Studie ORAL Start) behandelten Patienten statistisch signifikante ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten.

Während des Verlaufs der Studie ORAL Strategy sprachen in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib + MTX numerisch ähnlich viele Patienten auf die Behandlung an wie in der Gruppe mit 40 mg Adalimumab + MTX. In beiden Gruppen war die Anzahl der Responder numerisch höher als in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Der Behandlungseffekt war vergleichbar, unabhängig vom Rheumafaktorstatus, Alter, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit oder vom Krankheitsstatus bei den Patienten. Der Zeitraum bis zum Einsetzen der Wirkung war kurz (in den Studien ORAL Solo, ORAL Sync und ORAL Step lediglich 2 Wochen) und der Grad des Ansprechens stieg mit der Behandlungsdauer weiter an. Wie für das ACR-Ansprechen insgesamt bei den mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten, wurden in allen Studien durchweg auch Verbesserungen der Einzelkomponenten des ACR-Ansprechens (Anzahl der berührungsempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt, Behinderungsindex, Schmerzbewertung und CRP) gegenüber dem Ausgangswert und im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder einen anderen DMARD erhalten hatten, festgestellt.

Tabelle 10: Anteil (%) der Patienten mit ACR-Ansprechen

ORAL Solo: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**Placebo n = 122**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib-Monotherapie n = 241**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib-Monotherapie n = 243**
ACR20	Monat 3	26	60***	65***
	Monat 6	N. z.	69	71
ACR50	Monat 3	12	31***	37***
	Monat 6	N. z.	42	47
ACR70	Monat 3	6	15*	20***
	Monat 6	N. z.	22	29
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**Placebo + DMARD(s) n = 158**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib + DMARD(s) n = 312**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib + DMARD(s) n = 315**
ACR20	Monat 3	27	56***	63***
	Monat 6	31	53***	57***
	Monat 12	N. z.	51	56
ACR50	Monat 3	9	27***	33***
	Monat 6	13	34***	36***
	Monat 12	N. z.	33	42
ACR70	Monat 3	2	8**	14***
	Monat 6	3	13***	16***
	Monat 12	N. z.	19	25
ORAL Standard: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**Placebo**	**2 x täglich Tofacitinib + MTX**	**Alle 2 Wochen 40 mg Adalimumab + MTX**
		n = 105	**5 mg n = 198** / **10 mg n = 197**	**n = 199**
ACR20	Monat 3	26	59***	57***	56***
	Monat 6	28	51***	51***	46**
	Monat 12	N. z.	48	49	48
ACR50	Monat 3	7	33***	27***	24***
	Monat 6	12	36***	34***	27**
	Monat 12	N. z.	36	36	33
ACR70	Monat 3	2	12**	15***	9*
	Monat 6	2	19***	21***	9*
	Monat 12	N. z.	22	23	17
ORAL Scan: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**Placebo + MTX n = 156**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 316**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 309**
ACR20	Monat 3	27	55***	66***
	Monat 6	25	50***	62***
	Monat 12	N. z.	47	55
	Monat 24	N. z.	40	50
ACR50	Monat 3	8	28***	36***
	Monat 6	8	32***	44***

	Monat 12	N. z.	32	39
	Monat 24	N. z.	28	40

ACR70	Monat 3	3	10**	17***
	Monat 6	1	14***	22***
	Monat 12	N. z.	18	27
	Monat 24	N. z.	17	26
ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**Placebo + MTX n = 132**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 133**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 134**
ACR20	Monat 3	24	41*	48***
	Monat 6	N. z.	51	54
ACR50	Monat 3	8	26***	28***
	Monat 6	N. z.	37	30
ACR70	Monat 3	2	14***	10*
	Monat 6	N. z.	16	16
ORAL Start: MTX-naive Patienten				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**MTX n = 184**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib-Monotherapie n = 370**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib-Monotherapie n = 394**
ACR20	Monat 3	52	69***	77***
	Monat 6	51	71***	75***
	Monat 12	51	67**	71***
	Monat 24	42	63***	64***
ACR50	Monat 3	20	40***	49***
	Monat 6	27	46***	56***
	Monat 12	33	49**	55***
	Monat 24	28	48***	49***
ACR70	Monat 3	5	20***	26***
	Monat 6	12	25***	37***
	Monat 12	15	28**	38***
	Monat 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX				
Endpunkt	**Zeitpunkt**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib n = 384**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 376**	**Adalimumab + MTX n = 386**
ACR20	Monat 3	62,50	70,48ǂ	69,17
	Monat 6	62,84	73,14ǂ	70,98
	Monat 12	61,72	70,21ǂ	67,62
ACR50	Monat 3	31,51	40,96ǂ	37,31
	Monat 6	38,28	46,01ǂ	43,78
	Monat 12	39,31	47,61ǂ	45,85
ACR70	Monat 3	13,54	19,41ǂ	14,51
	Monat 6	18,23	25,00ǂ	20,73
	Monat 12	21,09	28,99ǂ	25,91

*p < 0,05
**p < 0,001
***p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo (im Vergleich zu MTX bei ORAL Start)
ǂp < 0,05 – Tofacitinib 5 mg + MTX im Vergleich zu Tofacitinib 5 mg bei ORAL Strategy (normale p-Werte ohne Mehrfachvergleichskorrektur)
QOW = jede zweite Woche, n = Anzahl der untersuchten Probanden, ACR20/50/70 = Verbesserung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology um ≥ 20, 50, 70 %, N. z. = nicht zutreffend, MTX = Methotrexat.

DAS28-4(ESR)-Ansprechrate
Die Patienten der Phase 3-Studien hatten vor Behandlungsbeginn einen mittleren Krankheits-Aktivitäts-Score (DAS28-4[ESR]) von 6,1–6,7. Nach 3 Monaten wurden signifikante Verringerungen des DAS28-4(ESR) gegenüber dem Ausgangswert (mittlere Verbesserung) von 1,8–2,0 bzw. 1,9–2,2 bei den mit zweimal täglich 5 mg und 10 mg behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (0,7–1,1) festgestellt. Der Anteil der Patienten mit einem einer klinischen Remission entsprechenden DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) in den Studien ORAL Step, ORAL Sync und ORAL Standard wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Anteil (%) der Patienten mit einer Remission nach 3 und 6 Monaten von DAS28-4(ESR) < 2,6

	Zeitpunkt	**n**	**%**
ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor			
2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX	Monat 3	133	6
2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX	Monat 3	134	8*
Placebo + MTX	Monat 3	132	2
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD			
2 x täglich 5 mg Tofacitinib	Monat 6	312	8*
2 x täglich 10 mg Tofacitinib	Monat 6	315	11***
Placebo	Monat 6	158	3
ORAL Standard: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX			
2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX	Monat 6	198	6*
2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX	Monat 6	197	11***
Alle 2 Wochen 40 mg Adalimumab subkutan + MTX	Monat 6	199	6*
Placebo + MTX	Monat 6	105	1

* p < 0,05, ***p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo, n = Anzahl der untersuchten Probanden, DAS28 = Disease Activity Scale 28 Gelenke, ESR=Erythrozyten-Sedimentationsrate.

Röntgenologisches Ansprechen
In den Studien ORAL Scan und ORAL Start wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden röntgenologisch beurteilt und als mittlere Änderung des mTSS und dessen Komponenten, d. h. Erosions- und Gelenkspaltverengungs-Score (JSN), gegenüber dem Ausgangswert nach 6 und 12 Monaten ausgedrückt.

In der Studie ORAL Scan führte die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib plus MTX nach 6 und 12 Monaten zu einer signifikant stärkeren Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden als die Behandlung mit Placebo plus MTX. Bei einer Dosis von zweimal täglich 5 mg Tofacitinib plus MTX zeigten sich ähnliche Wirkungen auf die mittlere Progression struktureller Gelenkschäden (statistisch nicht signifikant). Die Analyse des Erosions- und JSN-Scores stimmte mit den Gesamtergebnissen überein.

In der Gruppe Placebo plus MTX wurde bei 78 % der Patienten nach 6 Monaten keine röntgenologische Progression verzeichnet (Änderung des mTSS weniger oder gleich 0,5). Bei den mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib (plus MTX) behandelten Patienten war dieser Anteil mit 89 % bzw. 87 % signifikant höher als in der Placebo plus MTX-Gruppe.

In der Studie ORAL Start führt die Tofacitinib-Monotherapie nach 6 und 12 Monaten zu einer signifikant stärkeren Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden als bei MTX (siehe Tabelle 12), wobei diese Hemmung bis Monat 24 beibehalten wurde. Die Analysen der Erosions- und JSN-Scores stimmten mit den Gesamtergebnissen überein.

In der MTX-Gruppe zeigte sich bei 70 % der Patienten nach 6 Monaten keine röntgenologische Progression. Bei den mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten war dieser Anteil mit 83 % bzw. 90 % signifikant höher als in der MTX-Gruppe.

Tabelle 12: Röntgenologische Änderungen nach 6 und 12 Monaten

	ORAL Scan: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX				
	Placebo + MTX n = 139 Mittelwert (SA)[a]	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 277 Mittelwert (SA)[a]**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX Mittlere Differenz gegenüber Placebo[b] (KI)**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 290 Mittelwert (SA)[a]**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX Mittlere Differenz gegenüber Placebo[b] (KI)**
mTSS[c]					
Ausgangswert	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Monat 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Monat 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naive Patienten				
	MTX n = 168 Mittelwert (SA)[a]	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib n = 344 Mittelwert (SA)[a]**	**2 x täglich 5 mg Tofacitinib Mittlere Differenz gegenüber MTX[d] (KI)**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib n = 368 Mittelwert (SA)[a]**	**2 x täglich 10 mg Tofacitinib Mittlere Differenz gegenüber MTX[d] (KI)**
mTSS[c]					
Ausgangswert	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Monat 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Monat 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

[a] SA = Standardabweichung
[b] Differenz zwischen den Quadratmittelwerten Tofacitinib minus Placebo (95 % KI = 95 % Konfidenzintervall)
[c] Die Daten für Monat 6 und 12 sind mittlere Änderungen gegenüber dem Ausgangswert.
[d] Differenz zwischen den Quadratmittelwerten Tofacitinib minus MTX (95 % KI = 95 % Konfidenzintervall)

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Tofacitinib allein oder in Kombination mit MTX führte zu Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, die mit dem HAQ-DI beurteilt wurde. Im Vergleich zu Placebo hatte sich bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, die körperliche Funktionsfähigkeit in Monat 3 (Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Step) und Monat 6

(Studien ORAL Sync und ORAL Standard) relativ zum Ausgangswert signifikant stärker gebessert. In den Studien ORAL Solo und ORAL Sync waren bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, bereits in Woche 2 signifikant größere Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber Placebo festzustellen. Die HAQ-DI-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Studien ORAL Standard, ORAL Step und ORAL Sync sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Änderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Ausgangswert für HAQ-DI nach 3 Monaten

Placebo + MTX	**Tofacitinib zweimal täglich 5 mg + MTX**	**Tofacitinib zweimal täglich 10 mg + MTX**	**Adalimumab 40 mg QOW + MTX**
ORAL Standard: Unzureichendes Ansprechen auf MTX			
n = 96	**n = 185**	**n = 183**	**n = 188**
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor			
n = 118	**n = 117**	**n = 125**	N. z.
-0,18	-0,43***	-0,46***	N. z.
Placebo + DMARD	**Tofacitinib zweimal täglich 5 mg + DMARD**	**Tofacitinib zweimal täglich 10 mg + DMARD**	
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD			
n = 147	**n = 292**	**n = 292**	N. z.
-0,21	-0,46***	-0,56***	N. z.

*** p < 0.0001, Tofacitinib im Vergleich zu Placebo + MTX, KQ = kleinste Quadrate, n = Anzahl der Patienten, QOW = jede zweite Woche, n.z. = nicht zutreffend, HAQ-DI = Fragebogen zur Erfassung des Behinderungsgrads (Health Assessment Questionnaire Disability Index).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36 (Short Form Health Survey) ermittelt. In den Studien ORAL Solo, ORAL Scan und ORAL Step zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in allen 8 Domänen des SF-36 und den beiden Summenskalen (Physical Component Summary, Mental Component Summary) nach 3 Monaten eine signifikant größere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der Studie ORAL Scan wurden die mittleren Verbesserungen der mit Tofacitinib behandelten Patienten im SF-36 über 12 Monate aufrechterhalten.

Die Verbesserung in Bezug auf den Parameter „Abgeschlagenheit“ wurde in allen Studien nach 3 Monaten nach der FACIT-F-Skala (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) bewertet. In allen 5 Studien zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert hinsichtlich Abgeschlagenheit. In der Studie ORAL Standard und ORAL Scan wurden die mittleren Verbesserungen der mit Tofacitinib behandelten Patienten im SF-36 über 12 Monate aufrechterhalten.

Die Verbesserung der Schlafqualität wurde anhand der Sleep Problems Index I und II-Skalen des MOS-Sleep-Fragebogens (Medical Outcomes Study Sleep) in allen Studien in Monat 3 beurteilt. In den Studien ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Scan zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in beiden Skalen signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert. In den Studien ORAL Standard und ORAL Scan wurden die mittleren Verbesserungen der mit Tofacitinib behandelten Patienten über 12 Monate aufrechterhalten.

Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens

Die Dauerhaftigkeit der Wirkung wurde anhand der Ansprechraten ACR20, ACR50 und ACR70 in Studien mit einer Dauer von bis zu 2 Jahren bewertet. Die mittleren HAQ-DI- und DAS28-4(ESR)-Änderungen wurden in beiden Tofacitinib-Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studien aufrechterhalten.

Belege für die dauerhafte Wirksamkeit der Tofacitinib-Behandlung über bis zu 5 Jahre ergeben sich auch aus den Daten einer randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor sowie aus abgeschlossenen, offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudien über bis zu 8 Jahre.

Langzeitsicherheitsdaten aus kontrollierten Studien

Bei der Studie ORAL Surveillance (A3921133) handelte es sich um eine große (n = 4.362), randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zur Überwachung der Sicherheit nach Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor (definiert als: gegenwärtiges Rauchen, Diagnose einer Hypertonie, Diabetes mellitus, familiäre Vorbelastung für vorzeitige koronare Herzerkrankung, vorbestehende koronare arterielle Verschlußkrankheit, einschließlich revaskularisierender Maßnahmen in der Vorgeschichte, koronararteriellem Bypass, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina pectoris, akutem Koronarsyndrom, sowie bestehende extraartikuläre Manifestationen der RA, z. B. Noduli, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Entzündung, Lungenmanifestationen). Die Mehrheit (über 90 %) der mit Tofacitinib behandelten Patienten, die aktuelle oder ehemalige Raucher waren, rauchten mehr als 10 Jahre lang und hatten im Median 35,0 bzw. 39,0 Raucherjahre. Die Patienten mussten bei Aufnahme in die Studie mit einer feststehenden Dosis Methotrexat behandelt sein; eine Dosisanpassung war während der Studie erlaubt.

In dieser offenen Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder einen TNF-Inhibitor (entweder 50 mg Etanercept einmal wöchentlich oder 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen) randomisiert. Der ko-primäre Endpunkt bestand aus adjudizierten Krebserkrankungen (außer nicht-melanozytärem Hautkrebs, NMSC) und adjudizierten schweren kardialen Komplikationen (major adverse cardiovascular events, MACE). Kumulative Inzidenz und statistische Auswertung der Endpunkte waren verblindet. Es handelte sich um eine ereignisgesteuerte Studie, in der mindestens 1500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden mussten. Die Studienmedikation mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib wurde abgesetzt und die Patienten auf zweimal täglich 5 mg umgestellt, da venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) als dosisabhängiges Signal festgestellt wurden. Für Patienten im Behandlungsarm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich wurden die vor und nach dem Dosiswechsel erhobenen Daten in ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.

Die Studie erfüllte nicht das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Dosen mit dem TNF-Inhibitor, da die Obergrenze des 95 % KI für die HR das vorab festgelegte Nichtunterlegenheitskriterium von 1,8 für adjudizierte MACE und adjudizierte Malignome außer NMSC überschritt.

Die Ergebnisse für adjudizierte MACE, adjudizierte Malignome außer NMSC und andere ausgewählte Ereignisse sind unten angegeben.

MACE (einschließlich Myokardinfarkt) und venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein Anstieg von nicht tödlichem Myokardinfarkt beobachtet. Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein dosisabhängiger Anstieg von VTE-Ereignissen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 14: Inzidenzrate und Hazard Ratio für MACE, Myokardinfarkt und venöse thromboembolische Ereignisse

	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[a]**	**Alle Tofacitinib[b]**	**TNF-Inhibitor (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Tödlicher MI[c]				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Nicht tödlicher MI[c]				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE[d]				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
LE[d]				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
TVT[d]				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.
[b] Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
[c] Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
[d] Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
Abkürzungen: MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, MI = Myokardinfarkt, VTE = venöse thromboembolische Ereignisse, LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre, Inf = unendlich.

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung eines MI (tödlich und nicht tödlich) wurden mithilfe eines multivariaten Cox-Modells mit rückwärtiger Selektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre, männlich, Raucher oder ehemaliger Raucher, Diabetes und koronare Herzkrankheit in der Anamnese (einschließlich Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris oder Koronararterieneingriffen) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Maligne Erkrankungen

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein Anstieg von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom sowie ein Anstieg von NMSC beobachtet.

Tabelle 15: Inzidenzrate und Hazard-Ratio für maligne Erkrankungen[a]

	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[b]**	**Alle Tofacitinib[c]**	**TNF-Inhibitor (TNFi)**
Maligne Erkrankungen außer NMSC				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungenkrebs				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymphom				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Für Malignome außer NMSC, Lungenkrebs und Lymphom auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder nach Absetzen der Behandlung bis Studienende auftraten. Für NMSC auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
[b] Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.
[c] Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
Abkürzungen: NMSC = nicht-melanozytärer Hautkrebs, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre.

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von malignen Erkrankungen, außer NMSC, wurden mit einem multivariaten Cox-Modell mit rückwärtiger Selektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre und Raucher oder ehemaliger Raucher (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Mortalität
Erhöhte Mortalität wurde bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten unter TNF-Inhibitoren festgestellt. Die Mortalität war hauptsächlich durch kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und Krebserkrankungen bedingt.

Tabelle 16: Inzidenzrate und Hazard Ratio für Mortalität[a]

	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[b]**	**Alle Tofacitinib[c]**	**TNF-Inhibitor (TNFi)**
Mortalität (jegliche Ursache)				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)

	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[b]	Alle Tofacitinib[c]	TNF-Inhibitor (TNFi)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Tödliche Infektionen				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Tödliche CV-Ereignisse				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Tödliche Malignome				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
[b] Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.
[c] Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
Abkürzungen: TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre, CV = kardiovaskulär, Inf = unendlich.

Psoriasis-Arthritis
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib Filmtabletten wurden in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien an erwachsenen Patienten mit aktiver PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 schmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Die Patienten mussten beim Screening-Termin eine aktive Psoriasis vulgaris aufweisen. In beiden Studien waren die primären Endpunkte die ACR20-Ansprechrate und die HAQ-DI-Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 3.

In der Studie PsA-I (OPAL BROADEN) wurden 422 Patienten mit vorhergehendem unzureichenden Ansprechen (wegen fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit) auf ein csDMARD (MTX bei 92,7 % der Patienten) untersucht. 32,7 % der Patienten in dieser Studie hatten zuvor auf > 1 csDMARD oder 1 csDMARD und ein gezieltes synthetisches DMARD (*targeted synthetic DMARD*, tsDMARD) unzureichend angesprochen. In OPAL BROADEN war eine vorhergehende Behandlung mit einem TNF-Inhibitor nicht erlaubt. Für alle Patienten war eine Begleittherapie mit 1 csDMARD verpflichtend; 83,9 % der Patienten erhielten begleitend MTX, 9,5 % der Patienten erhielten begleitend Sulfasalazin und 5,7 % der Patienten erhielten begleitend Leflunomid. Die mediane Dauer der PsA-Erkrankung betrug 3,8 Jahre. Bei Studienbeginn hatten 79,9 % der Patienten eine Enthesitis und 56,2 % eine Daktylitis. Auf Tofacitinib randomisierte Patienten erhielten 12 Monate lang Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich. Auf Placebo randomisierte Patienten wurden in Monat 3 verblindet auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umgestellt und bis Monat 12 behandelt. Auf Adalimumab randomisierte Patienten (aktiver Kontrollarm) erhielten 12 Monate lang alle 2 Wochen 40 mg subkutan.

In der Studie PsA-II (OPAL BEYOND) wurden 394 Patienten untersucht, bei denen ein TNF-Inhibitor wegen fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgesetzt worden war. 36,0 % der Patienten hatten zuvor auf > 1 bDMARD unzureichend angesprochen. Für alle Patienten war eine Begleittherapie mit 1 csDMARD verpflichtend. 71,6 % der Patienten erhielten begleitend MTX, 15.7 % der Patienten erhielten begleitend Sulfasalazin und 8,6 % der Patienten erhielten begleitend Leflunomid. Die mediane Dauer der PsA-Erkrankung betrug 7,5 Jahre. Bei Studienbeginn hatten 80,7 % der Patienten eine Enthesitis und 49,2 % eine Daktylitis**.** Auf Tofacitinib randomisierte

Patienten erhielten 6 Monate lang Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich. Auf Placebo randomisierte Patienten wurden in Monat 3 verblindet auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umgestellt und bis Monat 6 behandelt.

Krankheitszeichen und Symptome
Gemäß der Beurteilung mittels der ACR20-Kriterien für das Ansprechen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 führte die Behandlung mit Tofacitinib zu einer signifikanten Verbesserung einiger Krankheitszeichen und Symptome der PsA. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für wichtige untersuchte Endpunkte sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Anteil (%) der PsA-Patienten mit klinischem Ansprechen und mittlerer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND

	Unzureichendes Ansprechen auf konventionelle synthetische DMARD[a] (TNFi-naiv)			**Unzureichendes Ansprechen auf TNFi[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND[c]**	
Behand-lungs-gruppe	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich**	**Adalimumab 40 mg s.c. q2w**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich**
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Monat 3	33 %	50 %[d,*]	52 %[*]	24 %	50 %[d,***]
Monat 6	n. a.	59 %	64 %	n. a.	60 %
Monat 12	n. a.	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Monat 3	10 %	28 %[e,**]	33 %[***]	15 %	30 %[e,*]
Monat 6	n. a.	38 %	42 %	n. a.	38 %
Monat 12	n. a.	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Monat 3	5 %	17 %[e,*]	19 %[*]	10 %	17 %
Monat 6	n. a.	18 %	30 %	n. a.	21 %
Monat 12	n. a.	23 %	29 %	-	-
ΔLEI[f]					
Monat 3	-0,4	-0,8	-1,1[*]	-0,5	-1,3[*]
Monat 6	n. a.	-1,3	-1,3	n. a.	-1,5
Monat 12	n. a.	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS[f]					
Monat 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2[*]
Monat 6	n. a.	-5,2	-5,4	n. a.	-6,0
Monat 12	n. a.	-7,4	-6,1	-	-
PASI75[g]					
Monat 3	15 %	43 %[d,***]	39 %[**]	14 %	21 %
Monat 6	n. a.	46 %	55 %	n. a.	34 %
Monat 12	n. a.	56 %	56 %	-	-

	Unzureichendes Ansprechen auf konventionelle synthetische DMARD[a] (TNFi-naiv)			Unzureichendes Ansprechen auf TNFi[b]	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND[c]	
Behand-lungs-gruppe	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich**	**Adalimumab 40 mg s.c. q2w**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich**

[*] Nominaler p-Wert ≤ 0,05, [**] nominaler p-Wert ≤ 0,001, [***] nominaler p-Wert < 0,0001 für aktive Behandlung im Vergleich zu Placebo in Monat 3.
Abkürzungen: BSA = Körperoberfläche (*body surface area*), ΔLEI = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Leeds-Enthesitis-Index, ΔDSS = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Daktylitis Severity Score, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥ 20 %, 50 %, 70 % Verbesserung, csDMARD = konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug*), n = Anzahl randomisierter und behandelter Patienten, n. a. = nicht anwendbar, da Daten für die Placebo-Behandlung über Monat 3 hinaus wegen der Umstellung auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich nicht vorhanden sind, s.c. q2w = subkutan 1x alle 2 Wochen, TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor, PASI = Psoriasis Area and Severity Index (Index für Ausdehnung und Schweregrad der Psoriasis), PASI75 = ≥ 75 % Verbesserung des PASI.
[a] Unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 csDMARD aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
[b] Unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 TNFi aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
[c] OPAL BEYOND hatte eine Dauer von 6 Monaten.
[d] Erreichen einer globalen statistischen Signifikanz bei p ≤ 0,05 gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren
[e] Erreichen einer statistischen Signifikanz innerhalb der ACR-Gruppe (ACR50 und ACR70) bei p ≤ 0,05 gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren
[f] Bei Patienten mit Ausgangswert > 0
[g] Bei Patienten mit Ausgangs-BSA ≥ 3 % und PASI > 0

Sowohl TNF-Inhibitor-naive Patienten als auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren, die mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich behandelt wurden, wiesen in Monat 3 signifikant höhere ACR20-Ansprechraten im Vergleich zu Placebo auf. Auswertungen in Bezug auf Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Ausgangs-Krankheitsaktivität und PsA-Subtyp erbrachten keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf Tofacitinib. Die Anzahl der Patienten mit Arthritis mutilans oder axialer Beteiligung war zu gering, um eine aussagekräftige Bewertung zu erlauben. Unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich wurden im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante ACR20-Ansprechraten in beiden Studien bereits in Woche 2 (erste Beurteilung nach der Eingangsuntersuchung) beobachtet.

In OPAL BROADEN wurde ein Ansprechen im Sinne einer minimalen Krankheitsaktivität (*Minimal Disease Activity*, MDA) bei jeweils 26,2 % der Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, 25,5 % der Patienten unter Adalimumab und 6,7 % der Patienten unter Placebo in Monat 3 erreicht (Behandlungsdifferenz Tofacitinib 5 mg zweimal täglich gegenüber Placebo 19,5 % [95 %-KI: 9,9; 29,1]). In OPAL BEYOND erreichten jeweils 22,9 % und 14,5 % der mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich bzw. Placebo behandelten Patienten eine MDA, eine nominale statistische Signifikanz wurde jedoch unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich nicht erreicht (Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo 8,4 % [95 %-KI: -1,0; 17,8] in Monat 3).

Röntgenologisches Ansprechen
In der Studie OPAL BROADEN wurde die Progression struktureller Gelenkschäden röntgenologisch mittels modifiziertem Sharp-van der Heijde-Gesamtscore (*modified Total Sharp Score*, mTSS) beurteilt und der Anteil der Patienten mit röntgenologischer Progression (mTSS-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 0,5) in Monat 12 ermittelt. In Monat 12 wiesen 96 % der Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und 98 % der Patienten unter Adalimumab, 40 mg subkutan alle 2 Wochen, keine röntgenologische Progression auf (mTSS-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert kleiner oder gleich 0,5).

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität
Die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde mittels HAQ-DI gemessen. Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich eine deutlichere Verbesserung ($p \leq 0,05$) der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Monat 3 (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI in den PsA-Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND

	Veränderung der Quadratmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI				
	Unzureichendes Ansprechen auf konventionelle synthetische DMARD[a] (TNFi-naiv)			**Unzureichendes Ansprechen auf TNFi[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND**	
Behandlungs-gruppe	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich**	**Adalimumab 40 mg s.c. q2w**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich**
N	104	107	106	131	129
Monat 3	-0,18	-0,35[c,*]	-0,38[*]	-0,14	-0,39[c,***]
Monat 6	n. a.	-0,45	-0,43	n. a.	-0,44
Monat 12	n. a.	-0,54	-0,45	n. a.	n. a.

[*] Nominaler p-Wert ≤ 0,05, [***] nominaler p-Wert < 0,0001 für aktive Behandlung im Vergleich zu Placebo in Monat 3.
Abkürzungen: DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*disease-modifying antirheumatic drug*), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, n = Gesamtanzahl Patienten in der statistischen Analyse, s.c. q2w = subkutan 1x alle 2 Wochen, TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor.
[a] Unzureichendes Ansprechen auf mindestens ein konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
[b] Unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor (TNFi) aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
[c] Erreichen einer globalen statistischen Signifikanz bei $p \leq 0,05$ gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren

Die HAQ-DI-Responder-Rate (Ansprechen definiert als Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 0,35) in Monat 3 in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND lag bei Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich bei 53 % bzw. 50 %, bei Patienten unter Placebo bei 31 % bzw. 28 % und bei Patienten unter Adalimumab 40 mg subkutan alle 2 Wochen bei 53 % (nur OPAL BROADEN).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SF-36v2 bewertet, Fatigue mit dem FACIT-F. Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND eine deutlichere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die Domäne des SF-36v2 für die körperliche Funktionsfähigkeit, die Summenskala des SF-36v2 für die körperliche Komponente und die FACIT-F-Scores in Monat 3 (nominaler p-Wert ≤ 0,05). Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten des SF-36v2 und FACIT-F wurden bis Monat 6 (OPAL BROADEN und OPAL BEYOND) und Monat 12 (OPAL BROADEN) aufrechterhalten.

Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND eine deutlichereVerbesserung der Arthritis-Schmerzen (Messung auf einer visuellen Analogskala von 0–100) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 2 (erste Beurteilung nach der Eingangsuntersuchung) bis Monat 3 (nominaler p-Wert ≤ 0,05).

Ankylosierende Spondylitis
Das klinische Entwicklungsprogramm von Tofacitinib zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit umfasste eine placebokontrollierte konfirmatorische Studie (Studie AS-I). Dabei handelte es sich um

eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 48-wöchige klinische Behandlungsstudie mit 269 erwachsenen Patienten, die auf mindestens zwei NSAR unzureichend angesprochen hatten (unzureichendes klinisches Ansprechen oder Unverträglichkeit). Die Patienten wurden randomisiert und 16 Wochen lang verblindet mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich oder Placebo behandelt. Anschließend wurde die Behandlung bei allen Patienten für weitere 32 Wochen mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich fortgesetzt. Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung, definiert als ein Score von größer oder gleich 4 sowohl im Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) als auch im Rückenschmerz-Score (BASDAI Frage 2) trotz einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroiden oder DMARD.

Etwa 7 % bzw. 21 % der Patienten wandten von Studienbeginn bis Woche 16 begleitend Methotrexat oder Sulfasalazin an. Die Patienten durften von Studienbeginn bis Woche 48 orale Kortikosteroide (8,6 %) und/oder NSAR (81,8 %) in stabiler niedriger Dosis erhalten. Zweiundzwanzig Prozent der Patienten hatten unzureichend auf 1 oder 2 TNF-Blocker angesprochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 16 ein ASAS20-Ansprechen erreichten.

Klinisches Ansprechen

In Woche 16 erreichten die Patienten mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich zu einem höheren Anteil ein ASAS 20- und ASAS40-Ansprechen im Vergleich zu Placebo. (siehe Tabelle 19). Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, wurde das Ansprechen von Woche 16 bis Woche 48 aufrechterhalten.

Tabelle 19: ASAS20- und ASAS40-Anprechen in Woche 16, Studie AS-I

	Placebo (n = 136)	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 133)**	**Differenz gegenüber Placebo (95 % KI)**
ASAS20-Ansprechen*, %	29	56	27 (16; 38)**
ASAS40-Ansprechen*, %	13	41	28 (18; 38)**

* Fehler 1. Art kontrolliert
** $p < 0,0001$

Die Wirksamkeit von Tofacitinib wurde bei bDMARD-naiven Patienten und Patienten mit unzureichendem Ansprechen (*inadequate responder*, IR) auf TNF/Vorbehandlung mit bDMARD (Non-IR) nachgewiesen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: ASAS20- und ASAS40-Ansprechen (%) je nach vorhergehender Behandlung in Woche 16, Studie AS-I

Vorhergehende Behandlung	**Wirksamkeits-Endpunkte**					
	ASAS20			**ASAS40**		
	Placebo n	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n**	**Differenz gegenüber Placebo (95 % KI)**	**Placebo n**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n**	**Differenz gegenüber Placebo (95 % KI)**
bDMARD-naiv	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR oder Vorbehandlung mit bDMARD (Non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

Vorhergehende Behandlung	Wirksamkeits-Endpunkte					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo n	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n	Differenz gegenüber Placebo (95 % KI)	Placebo n	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n	Differenz gegenüber Placebo (95 % KI)

ASAS20 = Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 20 % und ≥ 1 Einheit in mindestens 3 Domänen auf einer Skala von 0 bis 10 sowie keine Verschlechterung um ≥ 20 % und ≥ 1 Einheit in der verbleibenden Domäne;
ASAS40 = Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 40 % und ≥ 2 Einheiten in mindestens 3 Domänen auf einer Skala von 0 bis 10 sowie keine Verschlechterung in der verbleibenden Domäne; bDMARD = biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KI = Konfidenzintervall; Non-IR = nicht-unzureichendes Ansprechen; TNFi-IR = Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Tumornekrosefaktor-Inhibitor

Wie in Tabelle 21 zu sehen, waren die Verbesserungen bei den Komponenten des ASAS-Ansprechens und bei anderen Messwerten der Krankheitsaktivität unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich in Woche 16 höher als bei Placebo. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, hielten die Verbesserungen von Woche 16 bis Woche 48 an.

Tabelle 21: ASAS-Komponenten und andere Messwerte für die Krankheitsaktivität in Woche 16, Studie AS-I

	Placebo (n = 136)		Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 133)		
	Ausgangswert (Mittelwert)	Woche 16 (LSM-Veränderung gegenüber Ausgangswert)	Ausgangswert (Mittelwert)	Woche 16 (LSM-Veränderung gegenüber Ausgangswert)	Differenz gegenüber Placebo (95 %- KI)
ASAS-Komponenten					
– Patient Global Assessment of Disease Activity (0–10)[a,*]	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Rückenschmerzen insgesamt (0–10)[a,*]	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0–10)[b,*]	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– Entzündung (0–10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
BASDAI-Score[d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI[e,*]	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP[f,*] (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp[g,*]	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1.16; -0,79)**

* Fehler 1. Art kontrolliert
** p < 0,0001
[a] Messung auf numerischer Skala mit 0 = keine Aktivität oder keine Schmerzen, 10 = hohe Aktivität oder schwerste Schmerzen
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index gemessen auf einer numerischen Rating-Skala mit 0 = einfach und 10 = unmöglich

	Placebo (n = 136)		Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 133)		
	Ausgangswert (Mittelwert)	**Woche 16 (LSM-Veränderung gegenüber Ausgangswert)**	**Ausgangswert (Mittelwert)**	**Woche 16 (LSM-Veränderung gegenüber Ausgangswert)**	**Differenz gegenüber Placebo (95 %- KI)**

[c] Entzündung ist der Mittelwert von zwei Patienten-Selbstbewertungen der Morgensteifigkeit im BASDAI.
[d] Gesamtscore des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[e] Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
[f] hochsensitives C-reaktives Protein
[g] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score mit C-reaktivem Protein
LSM = Mittelwert der kleinsten Quadrate (least squares mean)

Andere gesundheitsbezogene Ergebnisse
Patienten, die mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich behandelt wurden, erzielten in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert größere Verbesserungen des Gesamtscores der Instrumente Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL, -4,0 gegenüber -2,0) und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F, 6,5 gegenüber 3,1) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,001$). Bei Patienten, die mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich behandelt wurden, wurden im Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2) in der Domäne Physical Component Summary (PCS) in Woche 16 durchweg größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert verzeichnet als bei Patienten, die Placebo erhielten.

Colitis ulcerosa
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib Filmtabletten für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12, endoskopischer Subscore ≥ 2 und Subscore für Rektalblutungen ≥ 1) wurden in 3 multizentrischen, doppelblind-randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien untersucht: 2 identische Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2), gefolgt von 1 Studie zur Erhaltungstherapie (OCTAVE Sustain). In die Studien aufgenommen wurden Patienten, bei denen mindestens 1 konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder ein TNF-Inhibitor, versagt hatten. Eine gleichzeitige Behandlung mit oral angewendeten Aminosalicylaten und Kortikosteroiden (Tageshöchstdosis 25 mg Prednison oder Äquivalent) in gleichbleibender Dosierung waren zulässig. Kortikosteroide mussten innerhalb von 15 Wochen nach Eintritt in die Erhaltungsstudie ausschleichend abgesetzt werden. Tofacitinib wurde als Monotherapie bei CU angewendet (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung von Biologika und Immunosuppressiva).

Tabelle 22 enthält weitere Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

Tabelle 22: Klinische Studien der Phase 3 mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit CU

	OCTAVE Induction 1	**OCTAVE Induction 2**	**OCTAVE Sustain**
Behandlungsgruppen (Randomisierungsverhältnis)	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich Placebo (4:1)**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich Placebo (4:1)**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich Tofacitinib 10 mg zweimal täglich Placebo (1:1:1)**
Anzahl aufgenommener Patienten	598	541	593
Dauer der Studie	8 Wochen	8 Wochen	52 Wochen
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	Remission	Remission	Remission
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds	Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds	Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn
Vorhergehendes TNFi-Versagen	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Vorhergehendes Versagen eines Kortikosteroids	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Vorhergehendes Versagen eines Immunsuppressivums	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Kortikosteroid-Anwendung bei Studienbeginn	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Abkürzungen: TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor, CU = Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib wurden zusätzlich in einer offenen Langzeit-Erweiterungsstudie untersucht (OCTAVE Open). Patienten, die eine der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2) abgeschlossen hatten, jedoch kein klinisches Ansprechen erreichten, oder Patienten, die die Erhaltungsstudie (OCTAVE Sustain) abgeschlossen oder diese aufgrund eines Therapieversagens vorzeitig abgebrochen hatten, kamen für die Teilnahme an OCTAVE Open infrage. Patienten aus OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2, die nach 8 Wochen in OCTAVE Open kein klinisches Ansprechen erzielten, mussten die Teilnahme an der OCTAVE Open beenden. Kortikosteroide mussten beim Eintritt in OCTAVE Open ebenfalls ausgeschlichen werden.

Wirksamkeitsdaten aus den Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2)
Primärer Endpunkt in OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2 war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 8. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds in Woche 8. Remission wurde als klinische Remission (Gesamt-Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und einem Subscore von 0 für Rektalblutungen definiert. Eine Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds wurde als endoskopischer Subscore von 0 oder1 definiert.

In beiden Studien erreichten in Woche 8 signifikant mehr Patienten unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib eine Remission, eine Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds und ein klinisches Ansprechen im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 23).

Die Wirksamkeitsergebnisse basierend auf den endoskopischen Befunden der Prüfzentren stimmten mit den Ergebnissen der zentralen endoskopischen Auswertung überein.

Tabelle 23: Anteil Patienten mit Erreichen der Wirksamkeitsendpunkte in Woche 8 (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2)

	OCTAVE Induction 1			
	Zentraler Endoskopiebefund		**Lokaler Endoskopiebefund**	
Endpunkt	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich**	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich**
	n = 122	**n = 476**	**n = 122**	**n = 476**
Remission[a]	8,2 %	18,5 %‡	11,5 %	24,8 %‡
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds[b]	15,6 %	31,3 %†	23,0 %	42,4 %*
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds[c]	1,6 %	6,7 %‡	2,5 %	10,9 %‡
Klinisches Ansprechen[d]	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	OCTAVE Induction 2			
	Zentraler Endoskopiebefund		**Lokaler Endoskopiebefund**	
Endpunkt	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich**	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich**
	n = 112	**n = 429**	**n = 112**	**n = 429**
Remission[a]	3,6 %	16,6 %†	5,4 %	20,7 %†
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds[b]	11,6 %	28,4 %†	15,2 %	36,4 %*
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds[c]	1,8 %	7,0 %‡	0,0 %	9,1 %‡
Klinisches Ansprechen[d]	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

* $p < 0,0001$, † $p < 0,001$, ‡ $p < 0,05$.
n = Anzahl Patienten im Analysesatz.

a. Primärer Endpunkt: Remission definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.

b. Wichtigster sekundärer Endpunkt: Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).

c. Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0.

d. Klinisches Ansprechen, definiert als Verringerung des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 %, mit gleichzeitiger Verringerung des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkte bzw. absolutem Subscore für Rektalblutungen von 0 oder 1.

In beiden Untergruppen von Patienten mit oder ohne vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen erreichte in Woche 8 ein größerer Anteil von Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt wurden, eine Remission und Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds als unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Therapien war in den 2 Untergruppen konsistent (Tabelle 24).

Tabelle 24. Anteil der Patienten mit Erreichen des primären und wichtigsten sekundären Endpunkts in Woche 8, nach TNF-Inhibitor-Untergruppe (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2, zentraler Endoskopiebefund)

OCTAVE Induction 1		
Endpunkt	**Placebo n = 122**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 476**
Remission[a]		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds[c]		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE Induction 2		
Endpunkt	**Placebo n = 112**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 429**
Remission[a]		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds[c]		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = Tumornekrosefaktor, n = Anzahl Patienten im Analysesatz

a. Remission, definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.

b. Einschließlich TNF-Inhibitor-naiver Patienten

c. Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).

Bereits in Woche 2, dem ersten geplanten Studientermin, sowie bei jedem Termin danach wurden signifikante Unterschiede zwischen zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und Placebo in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Rektalblutungen, Stuhlfrequenz und partiellem Mayo-Score festgestellt.

Studie zur Erhaltungstherapie (OCTAVE Sustain)

Patienten, die eine der Induktionsstudien über 8 Wochen abgeschlossen und klinisch angesprochen hatten, wurden für die Studie OCTAVE Sustain erneut randomisiert. Zu Beginn von OCTAVE Sustain befanden sich 179 von 593 Patienten (30,2 %) in Remission.

Primärer Endpunkt von OCTAVE Sustain war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 52. Die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds in Woche 52 und der Anteil an Patienten mit anhaltender Kortikosteroid-freier Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission zu Beginn der Studie OCTAVE Sustain.

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten sowohl in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erreichte in Woche 52 im Vergleich zu Placebo die folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, Anhalten des klinischen Ansprechens, Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn und anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Anteil an Patienten mit Erreichen der Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (OCTAVE Sustain)

	Zentraler Endoskopiebefund			**Lokaler Endoskopiebefund**		
Endpunkt	**Placebo n = 198**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197**	**Placebo n = 198**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197**
Remission[a]	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds[b]	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds[c]	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Anhaltendes klinisches Ansprechen[d]	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn[a,f]	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn[e,f]	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9%	47,7 %*	58,2 %*
Kortikosteroid-freie Remission bei Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden bei Studienbeginn[a,g]	10,9 %	27,7 %†	27,6 %†	13,9 %	32,7 %†	31,0 %†

Tabelle 25: Anteil an Patienten mit Erreichen der Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (OCTAVE Sustain)

	Zentraler Endoskopiebefund			Lokaler Endoskopiebefund		
Endpunkt	**Placebo n = 198**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197**	**Placebo n = 198**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197**

* p < 0,0001, **p < 0,001, †p < 0,05 für Tofacitinib gegenüber Placebo.
n = Anzahl Patienten im Analysesatz.
a. Remission, definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.
b. Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).
c. Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0.
d. Anhaltendes klinisches Ansprechen, definiert als Verringerung des Baseline-Mayo-Scores der Induktionsstudie (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 %, mit gleichzeitiger Verringerung des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkte bzw. Subscore für Rektalblutungen von 0 oder 1. Patienten mussten zu Beginn der Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain ein klinisches Ansprechen aufweisen.
e. Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission, definiert als bestehende Remission ohne Einnahme von Kortikosteroiden seit mindestens 4 Wochen vor dem Termin sowohl in Woche 24 als auch 52.
f. n = 59 für Placebo, n = 65 für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, n = 55 für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
g. n = 101 für Placebo, n = 101 für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, n = 87 für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.

In beiden Untergruppen von Patienten mit oder ohne vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die entweder mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib behandelt wurden, in Woche 52 der Studie OCTAVE Sustain im Vergleich zu Placebo die folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds oder anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn (siehe Tabelle 26). Die Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo war in der Untergruppe von Patienten ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen unter zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib ähnlich. In der Untergruppe von Patienten mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen war die beobachtete Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in Bezug auf den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte um 9,7–16,7 Prozentpunkte numerisch größer als unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Tabelle 26: Anteil der Patienten mit Erreichen des primären und wichtigsten sekundären Endpunkts in Woche 52, nach TNF-Inhibitor-Untergruppe (OCTAVE Sustain, zentraler Endoskopiebefund)

Endpunkt	**Placebo n = 198**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197**
Remission[a]			
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds[c]			
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)

Tabelle 26: Anteil der Patienten mit Erreichen des primären und wichtigsten sekundären Endpunkts in Woche 52, nach TNF-Inhibitor-Untergruppe (OCTAVE Sustain, zentraler Endoskopiebefund)

Endpunkt	**Placebo n = 198**	**Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198**	**Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197**
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn[d]			
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen[b]	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = Tumornekrosefaktor, n = Anzahl Patienten im Analysesatz

a. Remission, definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.

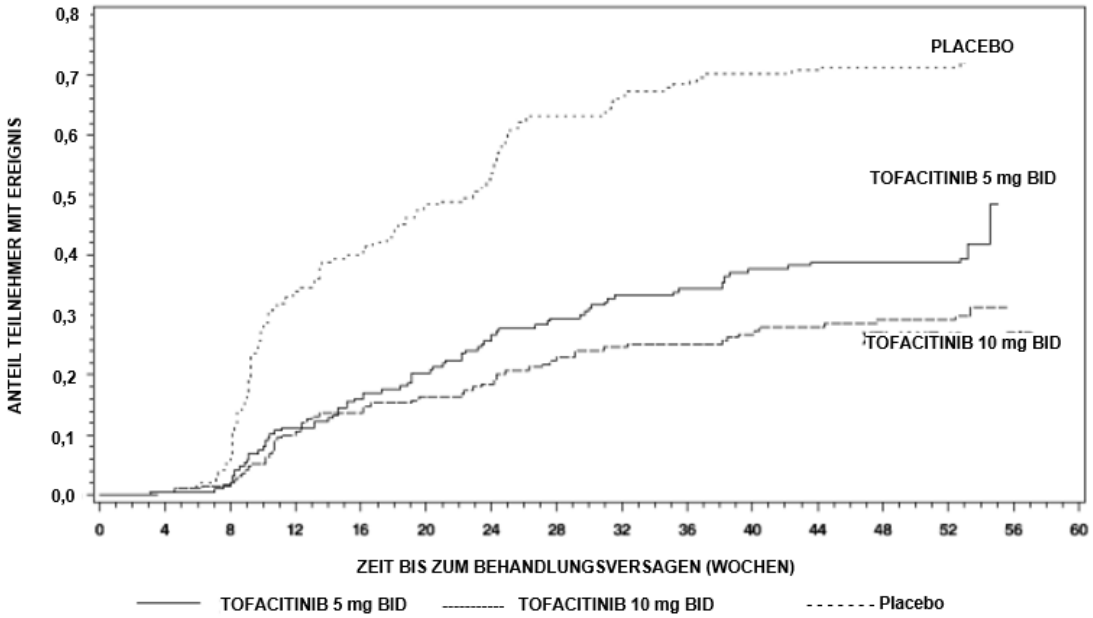
b. Einschließlich TNF-Inhibitor-naiver Patienten.

c. Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).

d. Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission, definiert als bestehende Remission ohne Einnahme von Kortikosteroiden seit mindestens 4 Wochen vor dem Termin sowohl in Woche 24 als auch 52.

Der Anteil an Patienten in beiden Tofacitinib-Gruppen mit Behandlungsversagen war zu allen Zeitpunkten und bereits in Woche 8, dem ersten Zeitpunkt für die Beurteilung des Behandlungsversagens, niedriger als unter Placebo (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2 Zeit bis zum Behandlungsversagen in der Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain (Kaplan-Meier-Kurven)



p < 0,0001 für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich gegenüber Placebo
p < 0,0001 für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich gegenüber Placebo
BID = zweimal täglich
Ein Behandlungsversagen wurde definiert als Anstieg des Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert der Erhaltungsstudie mit gleichzeitigem Anstieg des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkt sowie einem Anstieg des endoskopischen Subscores um ≥ 1 Punkt, d. h. einem absoluten endoskopischen Subscore von ≥ 2 nach einer Mindestbehandlung von 8 Wochen in der Studie.

Ergebnisse in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
In den Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2) zeigte sich im Vergleich zu Placebo unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib eine stärkere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die beiden Summenskalen Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) sowie in Bezug auf alle 8 Domänen des SF-36. In der Erhaltungsstudie (OCTAVE Sustain) wurde unter zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib in den Wochen 24 und 52 eine bessere Aufrechterhaltung der Verbesserung der PCS- und MCS-Scores sowie aller 8 Domänen des SF-36 im Vergleich zu Placebo festgestellt.

In den Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2) wurde im Vergleich zu Placebo unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in Woche 8 eine stärkere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf den Gesamtwert und alle 4 Domänen des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ, Darmsymptome sowie systemische, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit) nachgewiesen. In der Erhaltungsstudie (OCTAVE Sustain) wurde unter zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib in den Wochen 24 und 52 eine bessere Aufrechterhaltung der Verbesserung des Gesamtwerts und aller 4 Domänen des IBDQ im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Sowohl in den Induktionsstudien als auch in der Erhaltungsstudie wurden im Vergleich zu Placebo Verbesserungen der Werte des EQ-5D (EuroQoL 5-Dimension) und mehrerer Domänen des WPAI-UC (Work Productivity and Activity Impairment) festgestellt.

Offene Erweiterungsstudie (OCTAVE Open)

Patienten ohne klinisches Ansprechen in einer der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2) nach 8 Wochen Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib durften an einer offenen Erweiterungsstudie (OCTAVE Open) teilnehmen. Nach weiteren 8 Wochen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in OCTAVE Open erreichten 53 % der Patienten (154/293) ein klinisches Ansprechen und 14 % der Patienten (42/293) eine Remission.

Bei Patienten mit klinischem Ansprechen auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in einer der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2), aber anschließendem Therapieversagen nach Senkung der Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder Behandlungsunterbrechung in OCTAVE Sustain (durch Randomisierung auf Placebo) wurde die Dosis in OCTAVE Open auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhöht. Nach 8 Wochen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in OCTAVE Open erreichten 35 % der Patienten (20/58), die in OCTAVE Sustain zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, und 40 % der Patienten (40/99) mit Dosisunterbrechung in OCTAVE Sustain eine Remission. In Monat 12 der Studie OCTAVE Open waren jeweils 52 % (25/48) und 45 % (37/83) dieser Patienten in Remission.

In Monat 12 der Studie OCTAVE Open blieben zudem 74 % der Patienten (48/65), die am Ende der Studie OCTAVE Sustain unter entweder zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib eine Remission erreicht hatten, unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib in Remission.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tofacitinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei anderen, selteneren Arten der juvenilen idiopathischen Arthritis und bei Colitis ulcerosa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und juvenile PsA

Das Phase-3-Programm zu Tofacitinib bei JIA bestand aus einer abgeschlossenen Phase-3-Studie (Studie JIA-I [A3921104]) und einer noch laufenden Langzeit-Erweiterungsstudie (A3921145). In diese Studien wurden die folgenden JIA-Untergruppen eingeschlossen: Patienten mit RF+ oder RF- Polyarthritis, erweiterter Oligoarthritis, systemischer JIA mit aktiver Arthritis und aktuell keiner systemischen Symptomatik (sogenannter pJIA-Datensatz) und zwei separate Untergruppen mit juveniler PsA und Enthesitis-assoziierter Arthritis (*enthesitis-related Arthritis*, ERA). Allerdings umfasst die pJIA-Wirksamkeits-Population nur die Subgruppen mit RF+ oder RF- Polyarthritis oder erweiterter Oligoarthritis. In der Subgruppe mit systemischer JIA mit aktiver Arthritis und aktuell keiner systemischen Symptomatik wurden keine eindeutigen Ergebnisse erzielt. Patienten mit juveniler PsA werden als separate Subgruppe für die Wirksamkeit berücksichtigt. ERA-Patienten werden nicht in die Wirksamkeitsanalyse aufgenommen.

Alle infrage kommenden Patienten in der offenen Studie JIA-I erhielten 18 Wochen lang Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich oder eine äquivalente Dosis Tofacitinib Lösung zum Einnehmen zweimal täglich gemäß ihrem Körpergewicht (Einleitungsphase). Patienten, die am Ende der offenen Phase mindestens ein Ansprechen von JIA ACR30 erreichten, wurden für die 26-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Phase im Verhältnis 1:1 entweder auf Tofacitinib 5 mg Filmtabletten oder Tofacitinib Lösung zum Einnehmen oder auf Placebo randomisiert. Patienten, die am Ende der offenen Einleitungsphase kein Ansprechen von JIA ACR30 erreichten oder zu einem beliebigen Zeitpunkt eine einzelne Episode eines Krankheitsschubs hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. In die offene Einleitungsphase wurden insgesamt 225 Patienten aufgenommen, von denen 173 Patienten (76,9 %) in die doppelblinde Phaserandomisiert werden konnten und entweder die wirkstoffhaltige Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten oder eine äquivalente Dosis Tofacitinib Lösung zum Einnehmen zweimal täglich gemäß ihrem Körpergewicht (n = 88) oder

Placebo (n = 85) erhielten. 58 Patienten (65,9 %) in der Tofacitinib-Gruppe und 58 Patienten (68,2 %) in der Placebogruppe nahmen während der doppelblinden Phase MTX ein. Dies war laut Prüfplan erlaubt, aber nicht erforderlich.

133 Patienten mit pJIA (RF+ oder RF- Polyarthritis und erweiterter Oligoarthritis) und 15 Patienten mit juveniler PsA wurden für die doppelblinde Studienphase randomisiert und wie unten beschrieben für die Analyse der Wirksamkeit berücksichtigt.

Krankheitszeichen und Symptome
Im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, kam es bei Patienten mit pJIA, die in Studie JIA-I mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich oder einer äquivalenten Dosis Tofacitinib Lösung zum Einnehmen zweimal täglich gemäß ihrem Körpergewicht behandelt wurden, in Woche 44 bei einem signifikant geringeren Anteil zu einem Krankheitsschub. Im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, erreichte von den Patienten mit pJIA, die mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten oder Tofacitinib Lösung zum Einnehmen behandelt wurden, in Woche 44 ein signifikant größerer Anteil ein Ansprechen von JIA ACR30, 50 oder 70 (siehe Tabelle 27).

Die Ergebnisse zum Auftreten von Krankheitsschüben und zum JIA ACR30/50/70 fielen bei den JIA-Subtypen RF+ Polyarthritis, RF- Polyarthritis, erweiterte Oligoarthritis und jPsA im Vergleich zu Placebo zugunsten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich aus und stimmten mit den Ergebnissen für die Studienpopulation insgesamt überein.
Die Ergebnisse zum Auftreten von Krankheitsschüben und zum JIA ACR30/50/70 fielen bei pJIA-Patienten, die an Tag 1 Tofacitinib 5 mg zweimal täglich zusammen mit MTX erhielten (n = 101 [76 %]) und Patienten, die Tofacitinib als Monotherapie erhielten (n = 32 [24 %]), im Vergleich zu Placebo zugunsten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich aus. Des Weiteren fielen die Ergebnisse zum Auftreten von Krankheitsschüben und zum JIA ACR30/50/70 auch sowohl für pJIA-Patienten mit vorhergehender Behandlung mit bDMARD (n = 39 [29 %]) als auch bDMARD-naiven Patienten (n = 94 [71 %]) im Vergleich zu Placebo zugunsten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich aus.

In Studie JIA-I lag das Ansprechen von JIA ACR30 in Woche 2 der offenen Einleitungsphase bei Patienten mit pJIA bei 45,03 %.

Tabelle 27: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit pJIA in Woche 44* der Studie JIA-I (alle p-Werte < 0,05)

Primärer Endpunkt (Fehler 1. Art kontrolliert)	**Behandlungsgruppe**	**Auftretensrate**	**Unterschied (in %) zu Placebo (95% KI)**
Auftreten eines Krankheitsschubs	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Sekundäre Endpunkte (Fehler 1. Art kontrolliert)	**Behandlungs-gruppe**	**Ansprechrate**	**Unterschied (in %) zu Placebo (95% KI)**
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (N = 67)	72 %	24,7 (-8,50; -40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (N = 67)	67 %	20,2 (-3,72; -36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (N = 67)	55 %	17,4 (-0,65; -34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	
Sekundärer Endpunkt (Fehler 1. Art kontrolliert)	**Behandlungs-gruppe**	**LS-Mittelwert (SEM)**	**Unterschied zu Placebo (95% KI)**
Veränderung des CHAQ-Behinderungsindex gegenüber Ausgangswert der doppelblinden Phase	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (N = 67, n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N = 66, n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = *American College of Rheumatology*, CHAQ = *Childhood Health Assessment Questionnaire*, KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate (*least squares*), n = Anzahl Patienten mit Beobachtung beim Termin, N = Gesamtanzahl Patienten, JIA = juvenile idiopathische Arthritis, SEM = Standardfehler des Mittelwerts (*standard error of the mean*).
* Die 26-wöchige, doppelblinde Phase geht von Woche 18 bis Woche 44 und nach dem Randomisierungstag.
Die Fehler 1. Art kontrollierten Endpunkte werden in der folgenden Reihenfolge getestet: Krankheitsschub, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index.

In der doppelblinden Phase zeigte sich in Woche 24 und Woche 44 für jede der Komponenten des JIA-ACR-Ansprechens eine größere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert der offenen Phase (Tag 1). Dies galt für pJIA-Patienten in Studie JIA-I, die Tofacitinib Lösung zum Einnehmen 5 mg zweimal täglich oder eine äquivalente Dosierung gemäß ihrem Körpergewicht zweimal täglich erhielten, im Vergleich zu Placebo.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität
Veränderungen der körperlichen Funktionsfähigkeit in Studie JIA-I wurden mit dem CHAQ-Behinderungsindex gemessen. Die mittlere Veränderung des CHAQ-Behinderungsindex bei pJIA-Patienten gegenüber dem Ausgangswert der doppelblinden Phase war in Woche 44 in der Gruppe mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich oder einer äquivalenten Dosis Tofacitinib Lösung zum Einnehmen gemäß Körpergewicht zweimal täglich signifikant geringer als bei Placebo (siehe Tabelle 27). Die mittlere Veränderung des CHAQ-Behinderungsindex gegenüber dem Ausgangswert der doppelblinden Phase fiel im Vergleich zu Placebo bei den JIA-Subtypen RF+ Polyarthritis, RF- Polyarthritis, erweiterte Oligoarthritis und jPsA zugunsten von Tofacitinib 5 mg 2x tägl. aus und entsprach derjenigen für die Gesamtpopulation der Studie.

Langzeit-Erweiterungsstudie
In der Langzeit-Erweiterungsstudie erhielten 152 Patienten mit pJIA aus Studie JIA-I bis zu 7,5 Jahre lang unverblindet Tofacitinib 5 mg zweimal täglich. Patienten, die während der unverblindeten (*open-label*, OL) Phase von Studie JIA-I (Tofacitinib OL) ausschieden, und jene, die in den doppelblinden (DB) Teil übertraten und Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (Tofacitinib-Tofacitinib DB) oder Placebo (Tofacitinib-Placebo DB) erhielten, kamen für die Aufnahme in die Langzeit-Erweiterungsstudie infrage, wenn sie die Aufnahmekriterien erfüllten. Der Großteil der Patienten, die in die DB-Phase von Studie JIA-I übertraten, traten auch in die Langzeit-Erweiterungsstudie ein (64/67 aus Tofacitinib-Tofacitinib-DB und 64/66 aus Tofacitinib-Placebo DB). Die mediane Behandlungsdauer mit Tofacitinib betrug 46,3 Monate (Spanne: 1,0, 88,4) für die Gruppe Tofacitinib-Tofacitinib DB bzw. 43,8 Monate (Spanne: 1,5, 89,0) für die Gruppe Tofacitinib-Placebo DB. Die JIA ACR-Ansprechraten in Monat 45, ermittelt gemäß den Beobachtungen und mit einer modifizierten Imputation von Non-Respondern (wobei Patienten, die aufgrund eines unzureichenden klinischen Ansprechens oder eines unerwünschten Ereignisses ausschieden, als Non-Responder betrachtet wurden), sind in Tabelle 28 für die Gruppe Tofacitinib-Tofacitinib DB und die Gruppe Tofacitinib-Placebo DB dargestellt.

Tabelle 28: Wirksamkeitsendpunkte in Monat 45 der Langzeit-Erweiterungsstudie bei Patienten mit pJIA (Analysen gemäß den Beobachtungen und mit modifizierter Imputation von Non-Respondern)

	Tofacitinib-Tofacitinib DB (N = 64)		**Tofacitinib-Placebo DB (N = 64)**	
	Beobachtungen	**mNRI**	**Beobachtungen**	**mNRI**
JIA ACR30, n / N (%)	33 / 34 (97,1)	33 / 43 (76,7)	34 / 37 (91,9)	34 / 49 (69,4)
JIA ACR50, n / N (%)	32 / 34 (94,1)	32 / 43 (74,4)	34 / 37 (91,9)	34 / 49 (69,4)
JIA ACR70, n / N (%)	29 / 34 (85,3)	29 / 43 (67,4)	32 / 37 (86,5)	32 / 49 (65,3)
JIA ACR90, n / N (%)	19 / 34 (55,9)	19 / 43 (44,2)	26 / 37 (70,3)	26 / 49 (53,1)
Inaktive Erkrankung gemäß JIA ACR, n / N (%)	13 / 36 (36,1)	13 / 45 (28,9)	17 / 39 (43,6)	17 / 51 (33,3)

ACR = American College of Rheumatology; DB = doppelblind; JIA = juvenile idiopathische Arthritis; mNRI = modifizierte Imputation von Non-Respondern; n = Anzahl Patienten mit Beobachtung beim Termin; N = Gesamtanzahl Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das PK-Profil von Tofacitinib ist von einer raschen Resorption (Maximalkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 0,5 bis 1 Stunde erreicht), einer raschen Elimination (Halbwertszeit ca. 3 Stunden) und einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition gekennzeichnet. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 24–48 Stunden erreicht, die Akkumulation ist bei zweimal täglicher Einnahme vernachlässigbar.

<u>Resorption und Verteilung</u>

Tofacitinib wird gut resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %. Die gleichzeitige Einnahme von Tofacitinib mit einer fettreichen Mahlzeit bewirkte keine Veränderungen des AUC-Werts, aber die C_{max} verringerte sich um 32 %. In klinischen Studien wurde Tofacitinib unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Nach der intravenösen Anwendung beträgt das Verteilungsvolumen 87 l. Das zirkulierende Tofacitinib wird zu etwa 40 % an Plasmaproteine gebunden. Tofacitinib wird in erster Linie an Albumin und offenbar nicht an α-1-saures Glykoprotein gebunden. Tofacitinib verteilt sich gleichmäßig zwischen Erythrozyten und Plasma.

Biotransformation und Elimination

Tofacitinib wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. In einer Studie am Menschen mit radioaktiven Markern wurde über 65 % der im Blut vorhandenen Gesamtradioaktivität dem unveränderten Wirkstoff zugeschrieben. Die restlichen 35 % wurden 8 Metaboliten zugeschrieben, die jeweils mit weniger als 8 % zur Gesamtradioaktivität beitrugen. Alle Metaboliten wurden in Tierarten beobachtet und haben in Bezug auf die JAK1/3-Inhibition schätzungsweise weniger als 10 % der Wirksamkeit von Tofacitinib. In menschlichen Proben wurden keine Anzeichen einer Stereo-Konversion festgestellt. Die pharmakologische Aktivität von Tofacitinib wird dem Muttermolekül zugeschrieben. *In vitro* ist Tofacitinib ein Substrat für MDR1, jedoch nicht für *Breast Cancer Resistance*-Protein (BCRP), OATP1B1/1B3 oder OCT1/2.

Pharmakokinetik bei Patienten

Die Aktivität der CYP-Enzyme ist bei RA-Patienten aufgrund der chronischen Entzündungsprozesse herabgesetzt. Bei RA-Patienten variiert die orale Clearance von Tofacitinib nicht mit der Zeit, was darauf hinweist, dass die Tofacitinib-Behandlung nicht zu einer Normalisierung der CYP-Enzymaktivität führt.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von RA-Patienten ergab, dass die systemische Exposition (AUC) von Tofacitinib bei extremen Körpergewichten (40 kg, 140 kg) ähnlich war (innerhalb 5 %) wie bei einem Patienten mit einem Gewicht von 70 kg. Ältere Patienten im Alter von 80 Jahren haben schätzungsweise eine um weniger als 5 % höhere AUC als Patienten im Durchschnittsalter von 55 Jahren. Frauen haben schätzungsweise eine um 7 % geringere AUC als Männer. Die verfügbaren Daten haben darüber hinaus gezeigt, dass keine größeren Unterschiede bzgl. der Tofacitinib-AUCs zwischen hellhäutigen, dunkelhäutigen und asiatischen Patienten bestehen. Es wurde eine annähernd lineare Beziehung zwischen Körpergewicht und Verteilungsvolumen beobachtet, was zu höheren Spitzenkonzentrationen (C_{max}) und geringeren Minimumkonzentrationen (C_{min}) bei leichteren Patienten führt. Dieser Unterschied gilt jedoch als nicht klinisch relevant. Die interindividuelle Variabilität (prozentualer Variationskoeffizient) der AUC von Tofacitinib liegt schätzungsweise bei 27 %.

Die Ergebnisse der populationsbezogenen PK-Analyse bei Patienten mit aktiver PsA, mittelschwerer bis schwerer CU oder AS waren mit denen bei RA-Patienten konsistent.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Studienteilnehmer mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) hatten im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion eine um 37 %, 43 % bzw. 123 % höhere AUC (siehe Abschnitt 4.2). Bei Teilnehmern mit Nierenerkrankung im

Endstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) war der Beitrag der Dialyse zur Gesamtclearance von Tofacitinib relativ gering. Nach einer Einzeldosis von 10 mg war die mittlere AUC bei Teilnehmern mit ESRD basierend auf den Konzentrationen, die an den Nicht-Dialyse-Tagen gemessen wurden, etwa 40 % (90 % Konfidenzintervalle: 1,5–95 %) höher als bei Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion. In klinischen Studien wurde Tofacitinib nicht bei Patienten geprüft, deren Ausgangs-Kreatinin-Clearance (Schätzung nach Cockcroft-Gault-Gleichung) weniger als 40 ml/min betrug (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Studienteilnehmern mit leichter (Child Pugh-Klasse A) und mittelschwerer (Child Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung war die AUC im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion um 3 % bzw. 65 % höher. In klinischen Studien wurde Tofacitinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) oder auf Hepatitis B oder C positiv getesteten Patienten nicht geprüft.

Wechselwirkungen

Tofacitinib ist weder ein Inhibitor, noch ein Induktor von CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4). Es ist kein Inhibitor von UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7). Tofacitinib ist in klinisch bedeutsamer Konzentration kein Inhibitor von MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 oder MRP.

Vergleich der PK von Retardtabletten und Filmtabletten

Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich zeigten gegenüber Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich eine pharmakokinetische Äquivalenz (AUC und C_{max}).

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis
Eine pharmakokinetische Populationsanalyse der Ergebnisse sowohl zu Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich als auch zu Tofacitinib Lösung zum Einnehmen in äquivalenter Dosierung basierend auf dem Körpergewicht zweimal täglich zeigte, dass sowohl die Clearance als auch das Verteilungsvolumen von Tofacitinib sich mit abnehmendem Körpergewicht bei JIA-Patienten verringerten. Die verfügbaren Daten zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede der Tofacitinib-Exposition (AUC) nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, Patiententyp oder Ausgangsschwere der Erkrankung. Die interindividuelle Variabilität (prozentualer Variationskoeffizient) der AUC liegt schätzungsweise bei 24 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die den pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Tofacitinib zugeschrieben wurden. Bei klinisch relevanten Dosen wurden sekundäre Auswirkungen einer Immunsuppression wie etwa bakterielle und virale Infektionen und Lymphome festgestellt. Lymphome wurden bei 3 von 8 adulten Affen beim 6- oder 3-Fachen des klinischen Tofacitinib-Expositionsspiegels (AUC des ungebundenen Wirkstoffs beim Menschen bei einer Dosis von zweimal täglich 5 mg oder 10 mg) beobachtet und bei 0 von 14 juvenilen Affen beim Fünf- oder Zweieinhalbfachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg. Die Exposition von Affen, bei der keine schädigende Wirkung in Bezug auf Lymphome beobachtet wurde (*no observed adverse effect level*, NOAEL), entsprach ungefähr dem Ein- oder 0,5-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg. Sonstige Befunde bei Dosen, die

die humane Exposition überstiegen, schlossen Auswirkungen auf das hepatische und gastrointestinale System ein.

Tofacitinib ist, basierend auf den Ergebnissen einer Reihe von *in vitro* und *in vivo*-Tests auf Genmutationen und Chromosomenaberrationen, nicht mutagen oder genotoxisch.

Das karzinogene Potenzial von Tofacitinib wurde in einer 6-monatigen Studie zur Karzinogenität an transgenen rasH2-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie zur Karzinogenität an Ratten untersucht. Bei Mäusen war Tofacitinib bei Expositionen bis zum 38- oder 19-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg nicht karzinogen. Bei Ratten traten gutartige Tumoren der Leydigschen Zellen auf: Benigne Tumoren der Leydig-Zellen bei der Ratte sind nicht mit einem Risiko für Tumoren der Leydigschen Zellen beim Menschen verbunden. Bei weiblichen Ratten entwickelten sich bei Expositionen größer oder gleich dem 83- oder 41-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg maligne Hibernome (Tumoren des braunen Fettgewebes). Gutartige Thymome traten bei weiblichen Ratten beim 187- oder 94-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg auf.

Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen und hatte bei Ratten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (geringere Trächtigkeitsquote, Abnahme der Zahl der Gelbkörper, der Implantationsstellen und lebensfähigen Föten sowie eine Zunahme frühzeitiger Resorptionen), die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung. Tofacitinib hatte keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität, Spermien-Motilität oder Spermien-Konzentration. Tofacitinib wurde 1 bis 8 Stunden nach der Anwendung in die Muttermilch laktierender Ratten sezerniert in Konzentrationen, die ungefähr dem Zweifachen der Serumkonzentration entsprachen. In Studien an juvenilen Ratten und Affen hatte Tofacitinib bei Expositionen, die mit den für den Menschen zugelassenen Dosen vergleichbar waren, keine Auswirkungen auf die Knochenentwicklung bei männlichen oder weiblichen Tieren.

In Studien mit juvenilen Tieren wurden keine auf Tofacitinib bezogenen Befunde erhoben, die auf eine höhere Sensitivität pädiatrischer Populationen im Vergleich zu Erwachsenen hinweisen. In einer Fertilitätsstudie an juvenilen Ratten gab es keine Hinweise auf eine Entwicklungstoxizität, es wurden keine Auswirkungen auf die sexuelle Reifung festgestellt, und es gab keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (Paarung und Fertilität) nach der Geschlechtsreife. In einer 1-monatigen Studie an juvenilen Ratten und einer 39-wöchigen Studie an juvenilen Affen wurden durch Tofacitinib bedingte Auswirkungen auf immunologische und hämatologische Parameter beobachtet, die einer JAK1/3- und JAK2-Inhibition entsprechen. Diese Auswirkungen waren reversibel und stimmten mit denjenigen überein, die auch bei erwachsenen Tieren bei ähnlichen Expositionen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit Kieselgel als Trockenmittel und kindergesicherten Polypropylen-Verschlüssen mit 60 oder 180 Filmtabletten

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.
Jede Blisterpackung enthält 56, 112 oder 182 Filmtabletten.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit Kieselgel als Trockenmittel und kindergesicherten Polypropylen-Verschlüssen mit 60 oder 180 Filmtabletten.

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.
Jede Blisterpackung enthält 56, 112 oder 182 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

7/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
XELJANZ 5 mg Filmtabletten
56 Filmtabletten (N2)
182 Filmtabletten (N3)

XELJANZ 10 mg Filmtabletten
56 Filmtabletten (N2)
112 Filmtabletten

182 Filmtabletten (N3)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
56 Filmtabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0