



(20037) XELJANZ, Pfizer AG

Änderung der Limitierung von XELJANZ per 1. September 2023

1 Zulassung Swissmedic

Für XELJANZ wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 17. April 2023 die folgende Indikation zugelassen:

„Tofacitinib ist Indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) und mindestens einen TNF-Hemmer (TNFi) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Tofacitinib inhibiert selektiv die Familie der Janus Kinasen (JAK1, JAK2, JAK3, sowie im geringem Umfang TyK2). Die vorrangige Hemmung von JAK3 und /oder JAK1 führt dazu, dass die Signalübertragung gewisser Zytokinrezeptoren (Rezeptoren für IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) blockiert wird. Diese Zytokine sind an der Aktivierung, Proliferation und Funktion von Lymphozyten beteiligt. Im Weiteren bewirkt die Hemmung der JAK1-Signalübertragung eine Abschwächung der Signalübertragung von IL-6 und IFN-g, zwei proinflammatorische Zytokine.

Standard of Care

Die axiale Spondyloarthritis (AxSpA) ist eine Gruppe entzündlicher rheumatischer Erkrankungen, die durch Entzündung des axialen und peripheren Skeletts gekennzeichnet ist. Sie kann weiter eingeteilt werden in:

- Radiographische AxSpA (rad-AxSpA) oder **ankylosierende Spondylitis (AS)** oder Morbus Bechterew. Die Diagnose der radiographischen Form erfordert -unter anderem- radiographische Zeichen einer strukturellen Schädigung des Iliosakralgelenks.
- Nicht-radiographische AxSpA (non-rad AxSpA): Patienten mit non-rad AxSpA weisen eine ähnliche Belastung durch die Erkrankung auf, ohne radiographische Anzeichen für eine Schädigung des Iliosakralgelenks. Ein Teil der non-rad AxSpA Patienten wird im Laufe der Erkrankung auf Röntgenbildern sichtbare Läsionen entwickeln.

Es wird geschätzt, dass etwa 50% der AxSpA Patienten radiologische Läsionen haben und daher zur rad-AxSpA gehören.

Die wichtigsten Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sind ASAS (The Assessment in SpondyloArthritis International Society)¹, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)² und ASDAS (Akylosing Spondylitis Disease Activitiy Score)³ Scores. Diese Scores messen verschiedene Aspekte der Krankheit wie z.B. die Beurteilung der Krankheitsaktivität aus Patientensicht, Schmerzen, Müdigkeit, periphere Arthritis, Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit.

Das Therapie-Ansprechen wird u.a. wie folgt gemessen:

- ASAS20* (Verbesserung um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in mind. 3 von 4 Domänen sowie keine Verschlechterung von $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in der verbleibenden Domäne)
- ASAS40 (Verbesserung um $\geq 40\%$ und ≥ 2 Einheiten in mind. 3 von 4 Domänen sowie keine Verschlechterung in der verbleibenden Domäne)
- BASDAI50 (50% Verbesserung vom BASDAI-Ausgangswert)
- ASDAS: Kombiniertes Index (aus 5 Variablen) zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität bei AS
 - ASDAS < 2.1 : niedrige Krankheitsaktivität
 - ASDAS < 1.3 : inaktive Erkrankung oder "Remission"
- SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium of Canada)⁴ Score
- mSASSS⁵: modified Ankylosing Spondylitis Spinal Score, Bewertungssystem für radiologische Bilder der lateralen Lumbal- und Halswirbelsäure, dient der langfristigen Beurteilung.

*Die vier ASAS Domänen sind 1) globale Bewertung der Krankheitsaktivität (PtGA), 2) Patientenbewertung von Rückenschmerzen, 3) Bath Ankylosing Spondylitis Funktionsindex (BASFI) und 4) Morgensteifigkeit.

Bei Nichtansprechen auf NSAR werden bisher bei AS folgende Therapien eingesetzt:

- TNFi: Etanercept*, Adalimumab*, Infliximab*, Golimumab*, Certolizumab*
- IL-17-Inhibitoren: Secukinumab* und Ixekizumab*
- JAK-Inhibitoren: Upadacitinib*, Tofacitinib

*in der Schweiz durch die OKP bei AS vergütet

Abkürzungen

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis international Society
ASDAS	Kombiniertes Index zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität bei AS
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs
mSASSS	modified Ankylosing Spondylitis Spinal Score
NSAR, NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
SPARCC	SpondyloArthritis Research Consortium of Canada Score
TNFi	TNFa-Inhibitor

Studienlage

Bei allen für die Indikation AS zugelassenen TNFi, IL-17-Inhibitoren und JAK-Inhibitoren wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bei AS grösstenteils gegenüber Placebo getestet. Für Tofacitinib gibt es eine Phase-II, placebokontrollierte Dosis-Findungsstudie⁶ mit 208 Patienten und eine doppelblinde

¹ Landewé et al. Clinical Tools to assess and monitor Spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep (2015) 17: 47

² www.basdai.com

³ [ASDAS calculator - ASAS \(asas-group.org\)](http://ASDAScalculator-ASAS(asas-group.org))

⁴ www.sparcc.ch

⁵ Van der Heijde et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. Rheumatology 2019; 58: 388-400

⁶ Van der Heijde D. et al. (2017). Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebocontrolled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis 2017; 76:1340–1347.

placebokontrollierte Phase-III-Studie⁷ mit 269 eingeschlossenen Patienten. Aus der doppelblinden Phase-III-Studie gingen die folgenden Daten hervor:

Deodhar A. et al. (2021). Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2021;0:1–10. (NCT03502616; A3921120)

Design:

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 269 Patienten, die auf mindestens 2 NSAIDs unzureichend angesprochen hatten (unzureichendes klinisches Ansprechen oder Unverträglichkeit).

Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- AS Diagnose
- Aktive Erkrankung entsprechend der modifizierten New York-Kriterien zu Beginn der Studie
- Eine aktive Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings und zur Baseline, definiert durch den Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und einem Rückenschmerz-Score (BASDAI Frage 2) von jeweils ≥ 4 sowie ein unzureichendes Ansprechen bzw. Unverträglichkeit auf mindestens 2 nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)

Ausschlusskriterien

- Aktuelle oder vorhergehende Behandlung mit tDMARD (targeted Disease Modifying antirheumatic drugs) einschliesslich JAK-Inhibitoren
- Aktuelle Behandlung mit bDMARD (Biologika)
- Vorherige Behandlung mit einem bDMARD war erlaubt, wenn dieses ≥ 4 Wochen oder ≥ 5 Halbwertszeiten (je nach dem was länger war) vor der Randomisierung abgesetzt wurde.

Intervention:

- Tofacitinib-Gruppe (n=133): Tofacitinib 5 mg, 2 x täglich bis Woche 16
- Placebo-Gruppe (n=136): Placebo 2 x täglich bis Woche 16

Ab Woche 16 wurden alle Patienten auf Tofacitinib 5 mg 2 x täglich für weitere 32 Wochen umgestellt (open-label).

Eine stabile Hintergrund-Therapie mit NSAIDs, Methotrexat (≤ 25 mg/Woche), Sulfasalazin (≤ 3 g/d) und oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg/d Prednison oder äquivalent) war erlaubt.

Etwa 7% bzw. 21% der Patienten nahmen von Studienbeginn bis Woche 16 zusätzlich Methotrexat bzw. Sulfasalazin ein. 8.6% nahmen orale Kortikosteroide ein und 81.8% der Patienten erhielten NSAID. 22% der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf 1 oder 2 TNFi.

129 von 133 Patienten unter Tofacitinib und 131 von 136 aus der Placebogruppe schlossen die doppelblinde Phase, die bis Woche 16 dauerte, ab. 118 aus der ursprünglichen Tofacitinib-Gruppe und 122 aus der ursprünglichen Placebogruppe schlossen die open-label Phase mit Tofacitinib ab.

Primärer Endpunkt

Anteil Patienten mit ASAS20-Ansprechen in Woche 16

Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) und die mit Tofacitinib 5 mg 2 x täglich behandelt wurden, erreichten im Vergleich zu Placebo in Woche 16 signifikant höhere Ansprechraten in den ASAS20:

- Tofacitinib (56,4%, 75 von 133)
- Placebo (29,4%, 40 von 136)

Sekundäre Endpunkte

ASAS40-Ansprechen in Woche 16

Die ASAS40-Ansprechrage war signifikant höher unter Tofacitinib (40.6%, 54 von 133) im Vergleich zu Placebo (12.5%, 17 von 136).

Die untenstehende Tabelle zeigt eine signifikante Verbesserung von Tofacitinib versus Placebo in Woche 16 aller Typ-1-Fehler-kontrollierten sekundären Endpunkte und den Δ ASAS Komponenten:

	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)	Placebo (N=136)	p value
Global type I error-controlled endpoints at week 16, tested in the sequence below			
ASAS20 response, † n (%)	75 (56.4)	40 (29.4)	<0.0001***§
ASAS40 response, † n (%)	54 (40.6)	17 (12.5)	<0.0001***§
Δ ASDAS, ¶ LSM (SE) (N1)	-1.36 (0.07) (129)	-0.39 (0.07) (131)	<0.0001***§
Δ hsCRP (mg/dL), ¶ LSM (SE) (N1)	-1.05 (0.10) (129)	-0.09 (0.10) (131)	<0.0001***§
Δ ASQoL, ** LSM (SE) (N1)	-4.03 (0.40) (129)	-2.01 (0.41) (130)	0.0001***§
Δ SF-36v2 PCS score, ** LSM (SE) (N1)	6.69 (0.59) (129)	3.14 (0.59) (130)	<0.0001***§
Δ BASMI, ¶ LSM (SE) (N1)	-0.63 (0.06) (129)	-0.11 (0.06) (131)	<0.0001***§
Δ FACIT-F total score, ¶ LSM (SE) (N1)	6.54 (0.80) (129)	3.12 (0.79) (131)	0.0008***§
Type I error-controlled Δ ASAS components at week 16¶§§ tested in the sequence below			
Δ PtGA (NRS 0–10), LSM (SE) (N1)	-2.47 (0.20) (129)	-0.91 (0.20) (131)	<0.0001***††
Δ Total back pain (NRS 0–10), LSM (SE) (N1)	-2.57 (0.19) (129)	-0.96 (0.19) (131)	<0.0001***††
Δ BASFI (NRS 0–10), LSM (SE) (N1)	-2.05 (0.17) (129)	-0.82 (0.17) (131)	<0.0001***††
Δ Morning stiffness (inflammation, NRS 0–10), †† LSM (SE) (N1)	-2.69 (0.19) (129)	-0.97 (0.19) (131)	<0.0001***††

Data are from the week 16 analysis: data cut-off 19 December 2019; data snapshot 29 January 2020.

***p<0.001 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo.

†In each family of type I error-controlled endpoints, statistical significance could be declared only if the prior endpoint in the sequence met the requirements for significance (p≤0.05).

‡Normal approximation adjusting for the stratification factor (bDMARD treatment history: bDMARD-naive versus TNF-IR or prior bDMARD use without IR) derived from the clinical database via the Cochran-Mantel-Haenszel approach was used. Missing response was considered as non-response.

§p≤0.05 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo, according to the prespecified step-down testing procedure for global type I error control.

¶Mixed model for repeated measures included fixed effects of treatment group, visit, treatment group by visit interaction, stratification factor derived from the clinical database, stratification factor by visit interaction, baseline value, and baseline value by visit interaction. The model used a common unstructured variance-covariance matrix, without imputation for missing values.

**Analysis of covariance model included fixed effects of treatment group, stratification factor derived from the clinical database and baseline value. Missing values were not imputed.

††p≤0.05 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo, according to the prespecified step-down testing procedure for type I error control of ASAS components.

‡‡Morning stiffness (inflammation) assessed as mean of questions 5 and 6 of the BASDAI.

§§Endpoints were tested in sequence after ASAS20 response at week 16 met the requirements for significance (p≤0.05).

Δ , change from baseline; ASAS20, ASAS ≥20% improvement; ASAS40, ASAS ≥40% improvement; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score using hsCRP; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IR, inadequate response or intolerance; LSM, least squares mean; n, number of patients with response; N, number of patients in full analysis set; N1, number of patients with observation at week 16; NRS, Numerical Rating Scale; PtGA, Patient Global Assessment of Disease Activity; SF-36v2, Short Form-36 Health Survey Version 2 Physical Component Summary; TNF, tumour necrosis factor inhibitor.

Abbildung 1: Zusammenfassung der primären und sekundäre Endpunkte [Zulassungsstudie]

Hierarchisches Testen

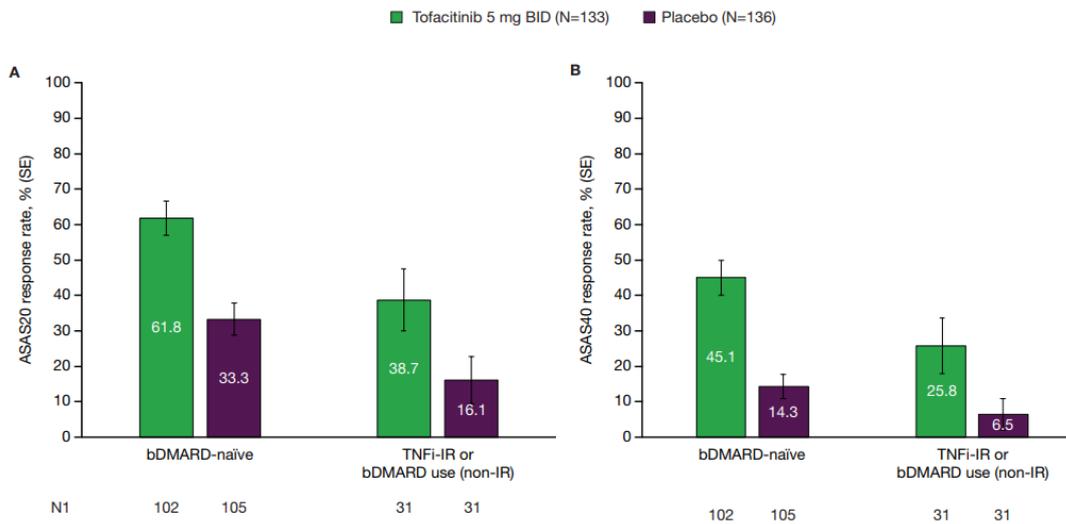
Hierarchisches Testen zum Zeitpunkt Woche 16 wurde in folgender Reihenfolge durchgeführt:

ASAS20-Ansprechen → ASAS40-Ansprechen, Δ ASDAS, Δ hsCRP, Δ ASQoL, Δ SF-36v2 PCS score, Δ BASMI and Δ FACIT-F total score.

Das ASAS20- und ASAS40-Ansprechen über die Zeit wurde in folgender Reihenfolge hierarchisch getestet: Woche 16, 12, 8, 4 und dann 2.

ASAS20- und ASAS40-Ansprechen bei bDMARD-naiven Patienten im Vergleich zu Patienten, die bereits eine unzureichende Antwort oder eine Unverträglich auf einen TNFi zeigten oder die bereits eine bDMARD-Behandlung hatten (Subgruppenanalyse, nur deskriptiv):

Online supplementary figure S1 Efficacy of tofacitinib 5 mg BID vs placebo at Week 16: (A) ASAS20 response^a and (B) ASAS40 response,^a stratified by bDMARD treatment history.^b



Data are from the Week 16 analysis: data cut-off 19 December 2019; data snapshot 29 January 2020. ^aNormal approximation was used. Missing response was considered as non-response. ^bbDMARD treatment history was derived from the clinical database. ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BID, twice daily; IR, inadequate response or intolerance; N, number of patients in full analysis set; N1, number of patients in full analysis set, stratified by bDMARD treatment history; SE, standard error; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

Abbildung 2: ASAS20- und ASAS40 Ansprechen bei bDMARD-naiven Patienten im Vergleich zu Patienten, die bereits eine unzureichende Antwort oder eine Unverträglichkeit auf einen TNFi zeigten oder die bereits eine bDMARD-Behandlung hatten [Supplementary]

Wirksamkeit über die Zeit

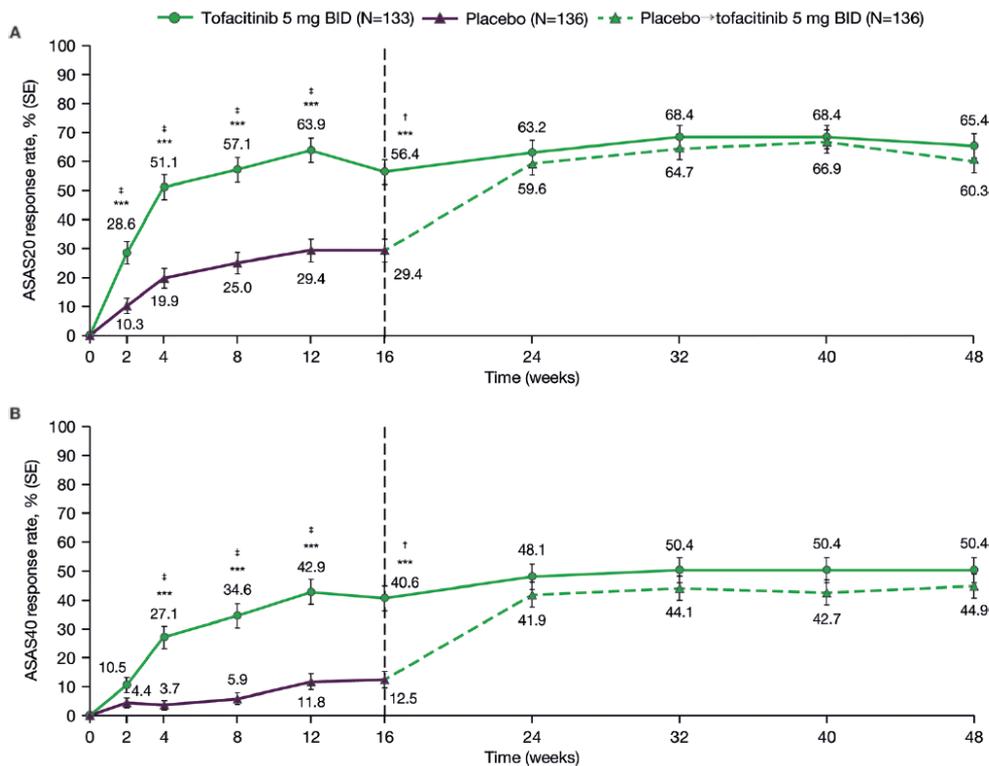


Abbildung 3: Wirksamkeit über die Zeit [Zulassungsstudie]

- Die signifikante Verbesserung im ASAS20 durch Tofacitinib versus Placebo war bereits ab Woche 2 erkennbar.
- Die Ansprechraten blieben bei den Patienten, die Tofacitinib 5 mg 2x täglich erhielten, von Woche 16 bis Woche 48 erhalten.
- In der Gruppe der Patienten, die nach Woche 16 von Placebo zu Tofacitinib wechselten, stiegen die Ansprechraten zwischen Woche 16 und 24 und blieben anschliessend bis Woche 48 stabil.

Während der gesamten Doppelblind-Phase waren die Verbesserungen in Δ ASDAS, Δ hsCRP, Δ BASMI und Δ FACIT-F Gesamtwert grösser mit Tofacitinib im Vergleich zu Placebo. Während der open-label-Phase blieben diese Endpunkte stabil in der Tofacitinib-Gruppe und verbesserten sich in der Gruppe der Patienten, die nach Woche 16 von Placebo zu Tofacitinib wechselten zwischen Woche 16 und 24 und blieben anschliessend bis Woche 48 stabil:

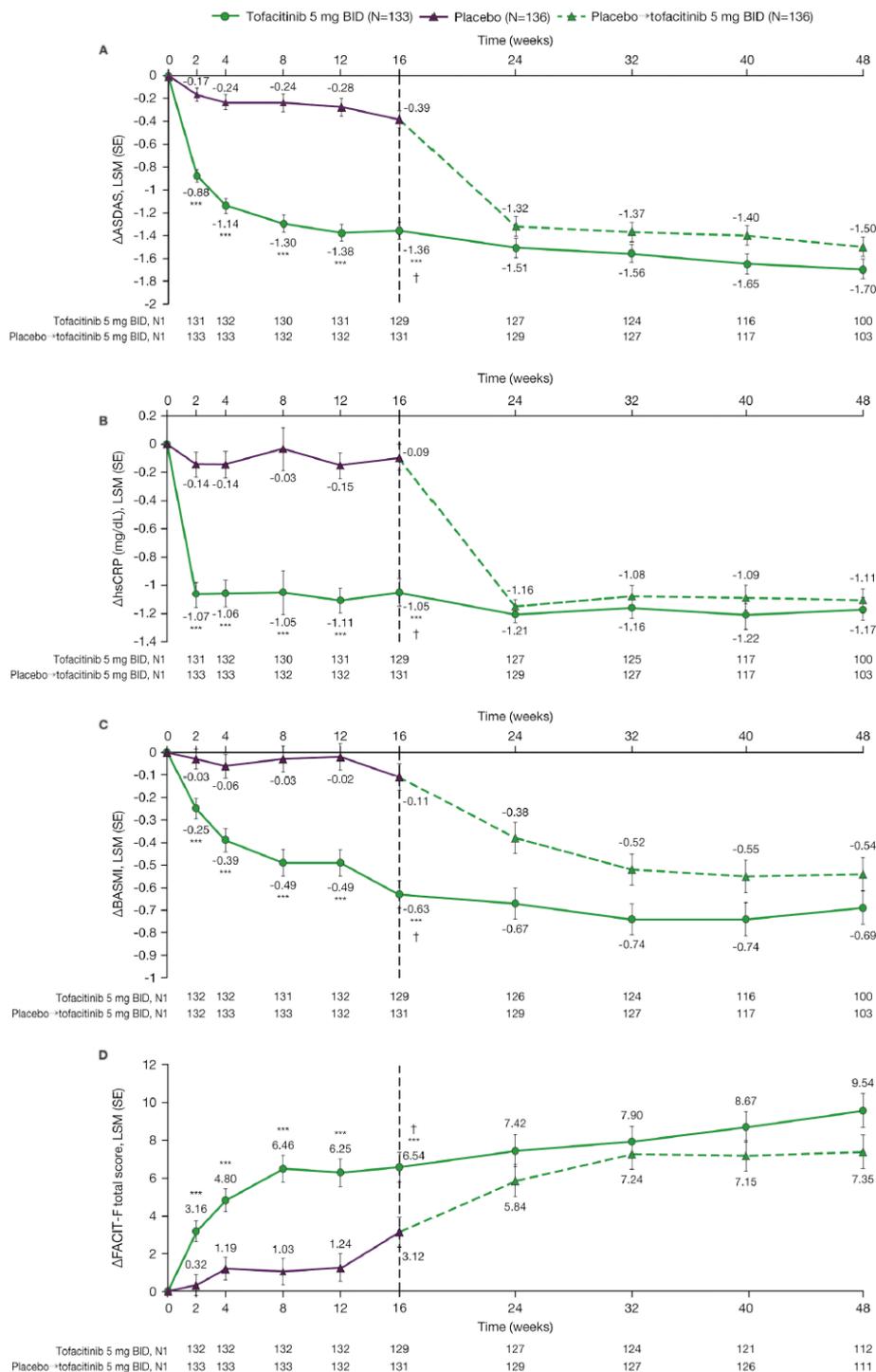


Abbildung 4: Wirksamkeit von Tofacitinib über 48 Wochen [Zulassungsstudie]

Zusammenfassung der Resultate (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte) aus dem EMA-Assessment-Report der Studie A3921120⁸:

Table 78. Effects Table for tofacitinib IR 5 mg in the AS indication

Effect	Short description	Unit	Tofacitinib 5mg BID	Placebo	Uncertainties / Strength of evidence	References
Favourable Effects						
ASAS20 Wk 16	% patients achieving ASAS20	%	56.39%	29.41%	Difference in response 27.08 (p<0.0001)	Study A3921120
	response at Week 16					
ASAS40 Wk 16	% patients achieving ASAS40 response at Week 16	%	40.60 %	12.50 %	Difference in response 28.17 (p<0.0001)	Study A3921120
ASDAS-CRP change at week 16	Change from baseline in ASDAS-CRP at week 16		-1.36	-0.39	p<0.0001 for comparison vs placebo	Study A3921120
ASQoL change at week 16	Change from baseline in ASQoL units		-4.03	-2.01	p<0.001 for comparison vs placebo	Study A3921120
SF-36 v2 PCS change at week 16	Change from baseline in SF-36v2 PCS		6.69	3.14	p<0.0001 for comparison vs placebo	Study A3921120
BASMIlin change at week 16	Change from baseline in BASMIlin units		-0.63	-0.11	p<0.0001 for comparison vs placebo	Study A3921120
FACIT-F change at week 16	Change from baseline in FACIT-F		6.54	3.12	p<0.001 for comparison vs placebo	Study A3921120

Abbildung 5: Zusammenfassung der Resultate (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkt) [EMA Assessment Report, A3921120]

Sicherheit / Verträglichkeit

Swissmedic hat am 1. März 2023 wichtige Sicherheitsinformationen zu den Januskinase (JAK)-Inhibitoren CIBINQO (Abrocitinib), OLUMIANT (Baricitinib), RINVOQ (Upadacitinib) und XELJANZ (Tofacitinib) publiziert. Die Arzneimittelinformationen der betroffenen JAK-Inhibitoren wurden mit einer «Boxed Warning» aktualisiert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), schwerwiegende Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität. Die Risiken werden laut Swissmedic als Klasseneffekte und relevant für alle zugelassenen JAK-Inhibitoren für chronisch-entzündliche und dermatologischen Erkrankungen betrachtet.⁹ Die EMA begrenzt nach einer Sicherheitsprüfung durch den Pharmakovigilanzausschuss (ORAC) die Anwendung der JAK-Inhibitoren, um das Risiko schwerwiegender Schädwirkungen zu senken. Patienten ab 65 Jahren, aktiven oder ehemaligen langjährigen Rauchern sowie Patienten mit erhöhtem Risiko für Krebs oder schwere kardiovaskuläre Ereignisse sollen JAK-Inhibitoren nur noch dann verordnet werden, wenn keine geeignete Behandlungsalternative zur Verfügung steht. Vorsicht

⁸ EMA Assessment Report Tofacitinib, 19. Mai 2022

⁹ DHPC – Januskinase (JAK)-Inhibitoren / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib); 01.03.2023; [DHPC – Januskinase \(JAK\)-Inhibitoren / Cibinqo® \(Abrocitinib\), Olumiant® \(Baricitinib\), Rinvoq® \(Upadacitinib\) und Xeljanz® \(Tofacitinib\) \(swissmedic.ch\)](#)

ist bei Patienten mit Risikofaktoren für Lungenembolien bzw. tiefe Venenthrombosen geboten¹⁰. Die FDA hat die oben erwähnten Warnungen bereits 2021 kommuniziert¹¹.

Folgende Einschränkungen sind in den Vorsichtsmassnahmen der Fachinformation neu festgehalten:

- „*Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und maligne Erkrankungen im Zusammenhang mit XELJANZ bei Patienten über 65 Jahre sollte XELJANZ bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.*“
- „*Tofacitinib sollte bei folgenden Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:*
 - *Patienten über 65 Jahre,*
 - *Patienten, die gegenwärtig rauchen oder früher geraucht haben,*
 - *Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. aktuelle maligne Erkrankung oder solche in der Vorgeschichte mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hautkrebses).*“

Im Weiteren ist zu beachten, dass:

- Tofacitinib nicht an Patienten mit aktiver systemischer oder lokalisierter Infektion verabreicht werden darf.
- Es zu Reaktivierung von Herpesviren unter der Behandlung mit Tofacitinib kommen kann.
- Bevor eine Behandlung mit Upadacitinib eingeleitet wird, sollten eine Tuberkulose sowie eine Hepatitis B oder C ausgeschlossen werden.
- Es wird davon abgeraten, unter einer Upadacitinib-Therapie Lebendimpfstoffe zu verabreichen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Zulassungsstudie:

Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkung:

Die Häufigkeit von UAW, ernsthafter UAW und schwerwiegender UAW war unter Tofacitinib höher im Vergleich zu Placebo und Placebo→Tofacitinib. In der Tofacitinib-Gruppe setzten Patienten häufiger das Studienmedikament vorübergehend oder ganz aufgrund von UAW ab im Vergleich zu Placebo. Es kam auch zu mehr Dosisreduktionen aufgrund von UAW.

Bis Woche 48 kam es aufgrund der Laborwerte bei 2 Patienten der Tofacitinib-Gruppe zum Absetzen der Therapie mit Tofacitinib. In der Placebo-Tofacitinib hat niemand aufgrund der Laborwerte die Therapie abgesetzt.

Unter Tofacitinib gab es bis Woche 48 keine Todesfälle oder Fälle von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, thromboembolischen Ereignissen, gastrointestinalen Perforationen oder medikamenteninduzierten Leberschäden. Ebenfalls gab es bis Woche 48 keine opportunistischen Infektionen oder interstitielle Lungenerkrankungen.

Im Assessment-Report der EMA werden folgende Punkte bezüglich der Auswertungen zu den UAW kritisiert:

„*The limited exposure in the sought indication could not be sufficient to unveil possible adverse effects that could be specific to AS. The placebo-controlled period was limited to 16 weeks; due to this fact, and also to the limited number of patients studied, it is very difficult to evaluate the observed difference in the incidence of AEs.*“

Aus der Fachinformation:

„*In der Gesamtkohorte, die alle Patienten einschliesst, welche in den klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt wurden, waren die unerwünschten Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ gemeldet*

¹⁰ EMA, Public Health Communication 11 November 2022

¹¹ FDA Drug safety communication: [FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions | FDA](#)

wurden, Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. In dieser Kohorte traten bei 8 (1.9%) Patienten 11 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, wobei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Kategorie Muskuloskelettal- und Bindegewebsstörungen am häufigsten gemeldet wurden.“

Table 4 Summary of safety up to week 16 and up to week 48

Patients with events, n (%)	Up to week 16 (double-blind phase)		Up to week 48 (double-blind and open-label phases)	
	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)	Placebo→ tofacitinib 5 mg two times per day (N=136)
AEs	73 (54.9)	70 (51.5)	103 (77.4)	93 (68.4)
SAEs*	2 (1.5)	1 (0.7)	7 (5.3)	2 (1.5)
Severe AEs†	2 (1.5)	0	6 (4.5)	0
Discontinued study drug due to AEs	3 (2.3)	1 (0.7)	8 (6.0)	3 (2.2)
Reduced dose or temporarily discontinued study drug due to AEs	9 (6.8)	5 (3.7)	18 (13.5)	13 (9.6)
Deaths	0	0	0	0
Most common AEs by preferred term (>5% of any treatment group)				
Upper respiratory tract infection	14 (10.5)	10 (7.4)	21 (15.8)	18 (13.2)
Nasopharyngitis	9 (6.8)	10 (7.4)	11 (8.3)	17 (12.5)
Diarrhoea	6 (4.5)	5 (3.7)	10 (7.5)	8 (5.9)
Arthralgia	1 (0.8)	8 (5.9)	2 (1.5)	9 (6.6)
ALT increased	4 (3.0)	1 (0.7)	8 (6.0)	2 (1.5)
Protein urine present	5 (3.8)	2 (1.5)	8 (6.0)	4 (2.9)
Headache	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (3.8)	7 (5.1)
Abdominal pain upper	0	4 (2.9)	2 (1.5)	7 (5.1)
AESIs				
Malignancies (including NMSC)‡	0	0	0	0
MACE‡	0	0	0	0
Thromboembolic events (DVT, PE or ATE)‡	0	0	0	0
GI perforation‡	0	0	0	0
Hepatic events‡	1 (0.8)§	0	3 (2.3)¶	0
DILI‡	0	0	0	0
HZ (serious and non-serious)	0	0	3 (2.3)**	2 (1.5)**
Opportunistic infections‡	0	0	0	0
Serious infections	1 (0.8)††	0	1 (0.8)††	0
ILD‡	0	0	0	0
Laboratory values meeting protocol criteria for monitoring‡‡				
Haemoglobin drop >20 g/L below baseline	0	4 (2.9)	3 (2.3)	5 (3.7)
Platelet count <100×10 ⁹ /L	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Serum creatinine increase >50% or increase 0.5 mg/dL over the average of screening and baseline values	0	0	4 (3.0)	3 (2.2)
Creatine kinase >5×ULN	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Laboratory values meeting protocol criteria for discontinuation of study drug§§				
Two sequential AST or ALT elevations >5×ULN	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0

Data are from the week 48 final analysis.

*SAEs were defined as any untoward medical occurrence at any dose that was life-threatening; resulted in hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, congenital anomaly/birth defect or death; or was considered to be an important medical event.

†Investigators used the adjectives mild, moderate or severe to describe the maximum intensity of the AE. Severe AEs were defined as those that interfered significantly with the patient's usual function.

‡Adjudicated events.

§Two sequential AST or ALT ≥3×ULN; unrelated DILI; patient did not meet criteria for potential Hy's law or definite Hy's law.

¶One patient had two sequential AST or ALT ≥3×ULN, which was unrelated DILI; one patient had AST or ALT ≥5×ULN, which was unlikely DILI; one patient had cholecystitis and recurrence of gallstones, which was unrelated DILI. None of these patients met the criteria for potential Hy's law nor definite Hy's law.

**All cases were non-serious.

††Meningitis; did not meet opportunistic infection adjudication criteria.

‡‡Notably, no patients met the following protocol criteria for monitoring: absolute neutrophil count <1.2×10⁹/L; absolute lymphocyte count <0.5×10⁹/L.

§§Notably, no patients met the following protocol criteria for discontinuation of study drug: two sequential absolute neutrophil counts <1.0×10⁹/L; two sequential absolute lymphocyte counts <0.5×10⁹/L.

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ATE, arterial thromboembolism; DILI, drug-induced liver injury; DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HZ, herpes zoster; ILD, interstitial lung disease; N, number of patients in safety analysis set; n, number of patients with event; NMSC, non-melanoma skin cancer; MACE, major adverse cardiovascular events; PE, pulmonary embolism; SAE, serious adverse event; ULN, upper limit of normal.

Abbildung 6: Zusammenfassung Sicherheitssignale [Zulassungsstudie]

Medizinische Leitlinien ASAS-EULAR

Ramiro S. et al. 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2022;0:1-16

TNFa-, IL-17- oder JAK-Inhibitoren, wie zum Beispiel Tofacitinib, sollten bei Patienten mit anhaltend hoher Krankheitsaktivität trotz konventioneller Therapie in Betracht gezogen werden; die derzeitige Praxis sieht vor, mit einem TNFa- oder IL-17-Inhibitor zu beginnen:

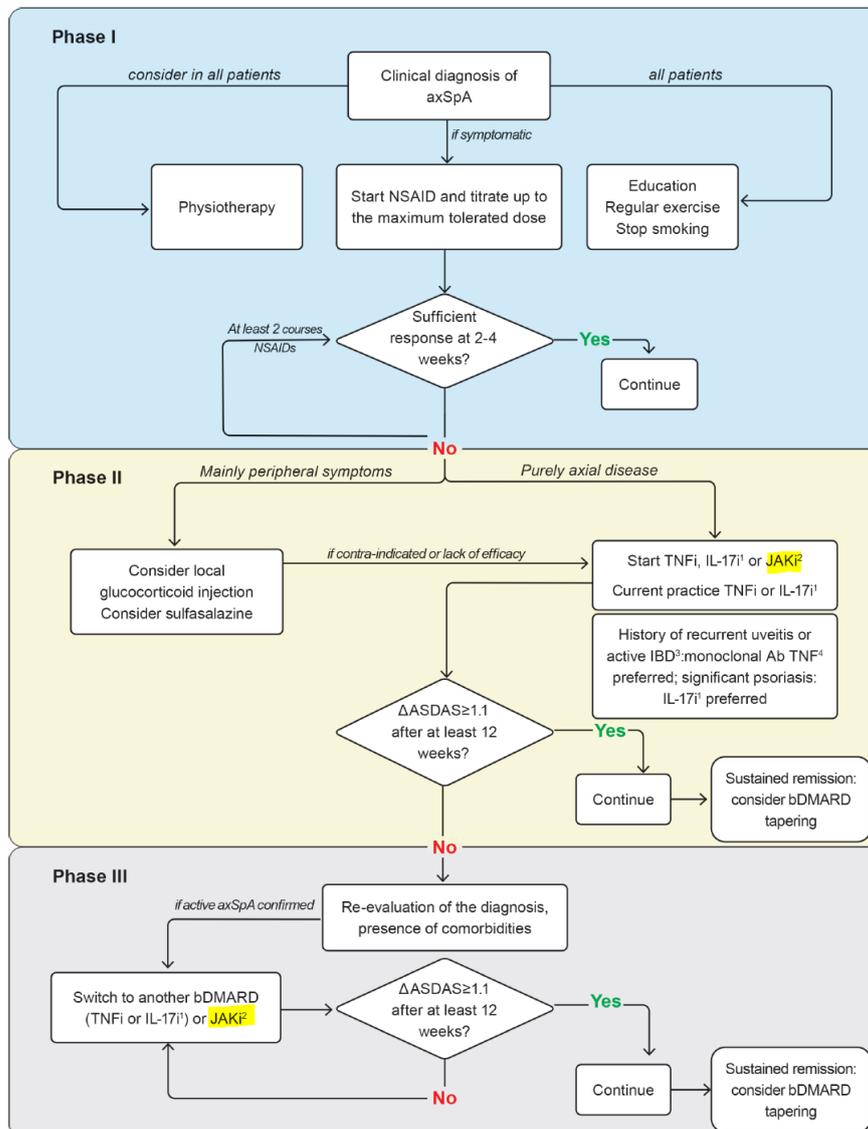


Figure 1 Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (axSpA). Ab, antibody; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; IBD, inflammatory bowel disease; IL-17i, interleukin-17 inhibitors; JAKi, Janus kinase inhibitors; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

ACR/SAA/SPARTAN 2019 TREATMENT RECOMMENDATIONS IN AS

Ward M.M. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 10, October 2019, 1285–1299.

Ankylosing spondylitis (AS)

“Recommendations for AS and nonradiographic axial SpA are similar.

TNFi are recommended over secukinumab or ixekizumab as the first biologic to be used.

Secukinumab or ixekizumab is recommended over the use of a second TNFi in patients with primary nonresponse to the first TNFi.

TNFi, secukinumab, and ixekizumab are favored over tofacitinib.

Co-administration of low-dose methotrexate with TNFi is not recommended, nor is a strict treat-to-target strategy or discontinuation or tapering of biologics in patients with stable disease. Sulfasalazine is recommended only for persistent peripheral arthritis when TNFi are contraindicated. For patients with unclear disease activity, spine or pelvis magnetic resonance imaging could aid assessment. Routine monitoring of radiographic changes with serial spine radiographs is not recommended.”

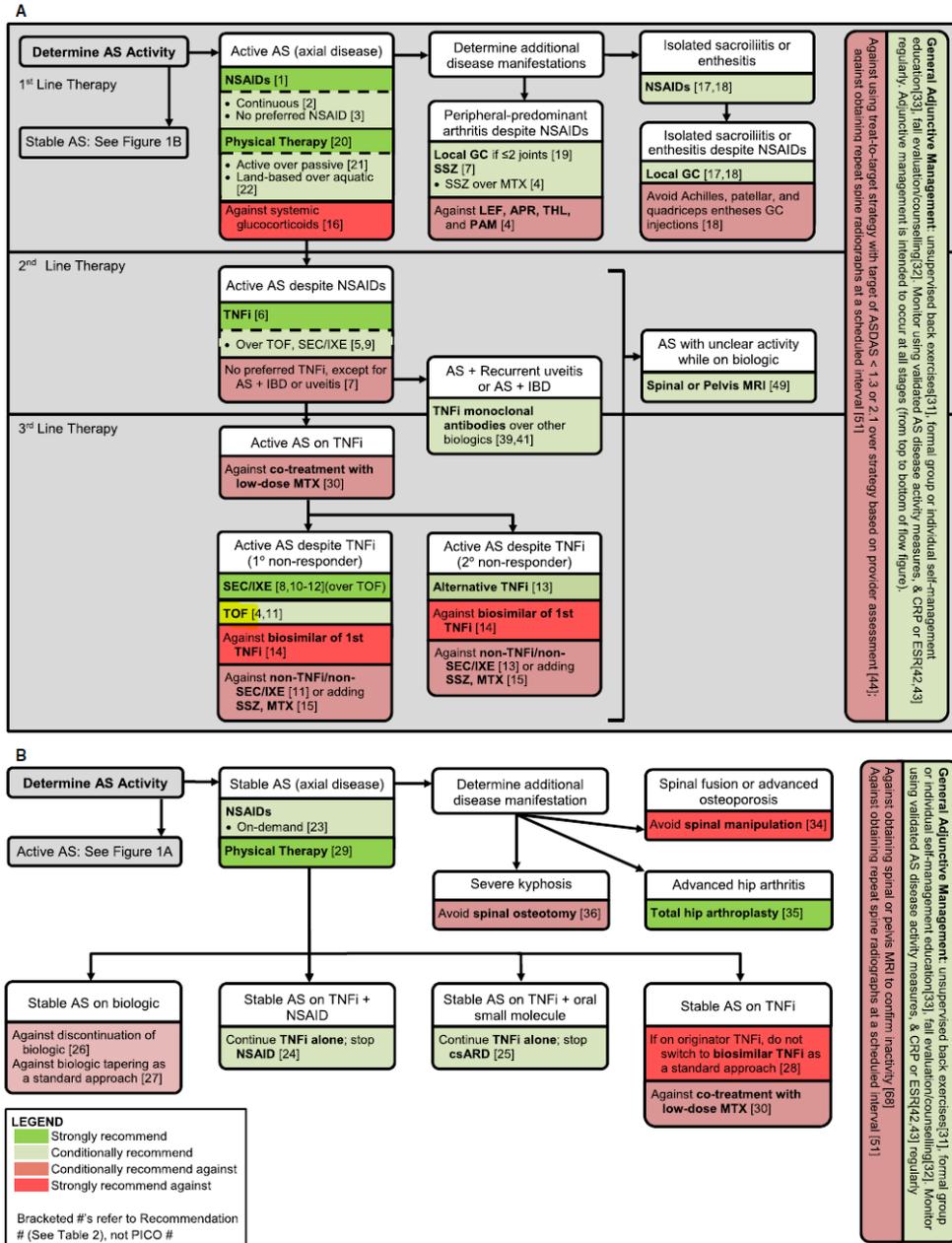


Figure 1. Summary of the main recommendations for the treatment of patients with **A**, active ankylosing spondylitis and **B**, stable ankylosing spondylitis. AS = ankylosing spondylitis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; GC = glucocorticoid; SSZ = sulfasalazine; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; APR = apremilast; THL = thalidomide; PAM = pamidronate; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; **TOF = tofacitinib**; SEC = secukinumab; IXE = ixekizumab; IBD = inflammatory bowel disease; csARD = conventional synthetic antirheumatic drugs; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein level; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; MRI = magnetic resonance imaging; PICO = population, intervention, comparison, and outcomes.

AWMF Kiltz U. et al. Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations. Rheumatol 2019; 78(Suppl 1): S3-S64

Tofacitinib wird noch nicht erwähnt. «Wenn ein NSAR nicht gewirkt hat, sollte ein zweites NSAR für weitere 2 bis 4 Wochen versucht werden. Empfehlungsgrad: B Evidenz: 1+» «Eine Therapie mit Biologika soll bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR begonnen werden. Empfehlungsgrad: A Evidenz: 1++»

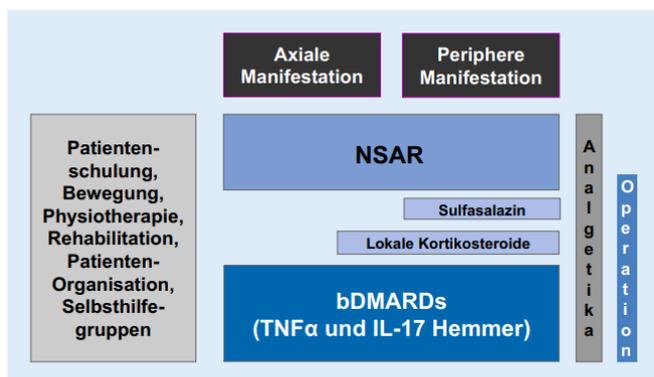


Abb. 3 ▲ ASAS/EULAR-Empfehlung für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis. (Publikation mit Genehmigung durch ASAS (www.asas-group.org))

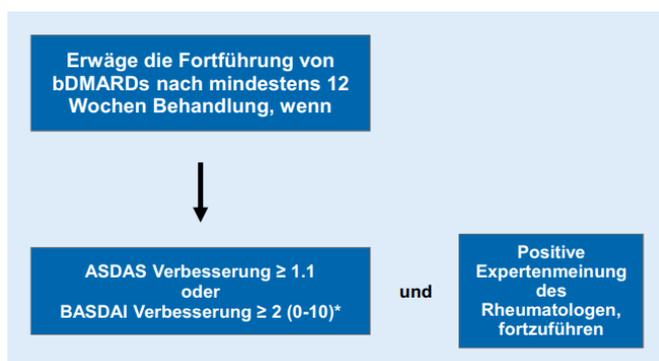


Abb. 5 ▲ ASAS-Empfehlungen zur Überprüfung der bDMARD-Therapie. (*Entweder ASDAS oder BASDAI können verwendet werden, jedoch dasselbe Messinstrument pro Patient) (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org)

UpToDate (Last updated 01. Mai 2023)

„[...] Inadequate response to NSAIDs

In patients with symptoms due to active axial spondyloarthritis (SpA) and an inadequate response to initial therapy with two different nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), we suggest a tumor necrosis factor (TNF) inhibitor rather than continuing NSAIDs alone or conventional synthetic (cs) disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as sulfasalazine (SSZ). The NSAIDs should have been used consecutively in an adequate dose for at least two to four weeks each. Any of the TNF inhibitors is an acceptable option (see 'TNF inhibitors' below). The choice between them is based upon patient preferences regarding the route and frequency of administration, clinician preference and experience, regulatory and cost constraints, and possible coexisting conditions such as psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD), or uveitis. Anti-TNF antibodies are preferred for patients with IBD or uveitis.

Several classes of DMARDs may be effective in patients with an inadequate response to NSAIDs.

These include:

- *TNF inhibitors, which include etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, and biosimilars of these agents. (See 'TNF inhibitors' below.)*
- *Anti-interleukin (IL) 17 antibodies, which include secukinumab and ixekizumab. (See 'Interleukin 17 inhibitors' below.)*

- Janus kinase (JAK) inhibitors, which include tofacitinib and upadacitinib. (See 'Janus kinase inhibitors' below.)

Unlike in, for instance, rheumatoid arthritis, none of the agents in the three categories noted need to be used together with a cs immunosuppressive agent (DMARD) such as methotrexate (MTX), as there is no evidence this offers greater benefit. (See 'Efficacy of TNF inhibitors' below.) [...]"

- „[...] **Primary failure to an initial TNF inhibitor** – In patients with an inadequate response to a TNF inhibitor (typically after three months of therapy), we suggest an anti-IL-17 antibody or a JAK inhibitor, rather than different TNF inhibitor. Anti-IL-17 antibodies and JAK inhibitors have the theoretical appeal that the mechanisms of action are different from TNF inhibitors.
- **Secondary failure to an initial TNF inhibitor** – In patients with secondary drug failure to an initial TNF inhibitor from loss of efficacy to the initial agent, a reasonable option is a second TNF inhibitor, given the evidence of benefit, at least initially, with this class of drug.
- **Intolerance to an initial TNF inhibitor** – In patients who develop intolerance to the initial agent, especially if the intolerance is considered to belong to the TNF inhibitor class (eg, rash, injection site reactions, infection), switching to an anti-IL-17 antibody or a JAK inhibitor is a reasonable option.
- **Secondary failure of two consecutive TNF inhibitors** – Secondary failure of two consecutive TNF inhibitors does not preclude a response to a third TNF inhibitor or to an anti-IL-17 antibody or a JAK inhibitor. All three are reasonable options, although the likelihood of responding to a third TNF inhibitor is lower after two failures.
- **Primary drug failures with TNF inhibitors, anti-IL-17 antibodies, and JAK inhibitors** – In patients who have had an inadequate response to at least one TNF inhibitor, an anti-IL-17 antibody, and a JAK inhibitor, we repeat the diagnostic evaluation to ensure that the diagnosis is correct before using alternative therapies, with particular attention to concomitant fibromyalgia and to findings that suggest possible psoriatic arthritis. (See "Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults" and "Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis".)

Inadequate response or intolerance of secukinumab or ixekizumab as initial agent – In the patients who may receive secukinumab or ixekizumab as the initial drug, but need to switch, we would use a TNF inhibitor as the next agent. In those unable to use a TNF inhibitor, we would use a JAK inhibitor next in such patients. [...]"

„[...] **Tofacitinib** has been associated with higher risk of venous arterial thromboembolic events [102]. In addition, the FDA has issued a black box warning for JAK inhibitors as a class that there might be higher risks of cardiovascular events such as heart attacks and strokes, cancer, blood clots, and death. This warning is based on post-marketing analysis and highlights individuals aged >50 years [103,104]. The EMA safety committee stated that patients aged >65 years should be treated with tofacitinib only when no alternative treatment is available [105]. For upadacitinib, less safety information is available, which comes only from trials that included selected patients [106]. Patients should be screened for those risks prior to considering JAK inhibitors. Older age and smoking would be adverse risk factors. (See "Janus kinase inhibitors for rheumatologic and other inflammatory disorders: Biology, principles of use, and adverse effects", section on 'Pretreatment screening and precautions'.) [...]"

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Wirksamkeit: Die Daten zur Wirksamkeit von Tofacitinib sowie den anderen JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Filgotinib, den TNFi und den IL-17-Inhibitoren in der Indikation AxSpA stammen hauptsächlich aus placebokontrollierten Studien. Head-to-head-Daten zum Vergleich von Tofacitinib mit den anderen JAK-Inhibitoren, den TNFi und IL-17-Inhibitoren gibt es keine. Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeitsdaten, die gegen Placebo vorliegen, ist schwierig, da beispielsweise das ASAS40-Ansprechen zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht wurde. Es liegt jedoch eine Meta-Analyse¹² vor, die die relative Wirksamkeit der damals aktuellen Therapien und Prüfpräparate für AS untersuchte. Gemäss dieser Meta-Analyse zeigte Tofacitinib die beste Bewertung für das ASAS20-Ansprechen, gefolgt von Golimumab. Bezüglich der Veränderung des BASFI- und des CRP-Werts waren Infliximab und Golimumab die besten Behandlungen.

Sicherheit: Swissmedic hat am 1. März 2023 wichtige Sicherheitsinformationen zu den Januskinase (JAK)-Inhibitoren CIBINQO (Abrocitinib), OLUMIANT (Baricitinib), RINVOQ (Upadacitinib) und XELJANZ (Tofacitinib) publiziert. Die Arzneimittelinformationen der betroffenen JAK-Inhibitoren wurden mit einer «Boxed Warning» aktualisiert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Malignome, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), schwerwiegende Infektionen, Thrombosen und Gesamtmortalität. Die Risiken werden laut Swissmedic als Klasseneffekte und relevant für alle zugelassenen JAK-Inhibitoren für chronisch-entzündliche und dermatologischen Erkrankungen betrachtet.¹³

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Zulassungsstudie erreichten die Patienten in der Tofacitinib-Gruppe in Woche 16 signifikant höhere ASAS20- und ASAS40-Ansprechraten verglichen zu Placebo und diese blieben bis Woche 48 erhalten. Ebenfalls konnte eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo bei klinischen Messungen und Patientenberichten der Krankheitsaktivität, der Mobilität und der funktions- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden.

Es ist jedoch zu erwähnen, dass gemäss der aktuellen EMA-Leitlinie der bevorzugte primäre Endpunkt für AS das ASAS40-Ansprechen wäre. Im Weiteren, gibt es für Tofacitinib keine Studie gegen den aktuellen Standard of Care (TNFi), die verbesserte Wirksamkeit wurde nur im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis unter Behandlung mit Tofacitinib konsistent mit dem Sicherheitsprofil der Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis und Colitis ulcerosa. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Langzeitwirksamkeitsdaten in der Indikation AS sind keine verfügbar, es existieren jedoch Langzeitsicherheitsdaten aus Studien in den anderen zugelassenen Indikationen wie zum Beispiel Rheumatoide Arthritis.

Insgesamt zeigen die bisherigen Studienergebnisse, dass Tofacitinib eine Behandlungsoption für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer ankylosierender Spondylitis sein kann. Jedoch führen die am 01. März 2023 von Swissmedic publizierten Sicherheitsinformationen zu den Januskinase (JAK)-Inhibitoren und die daraus resultierenden Anpassungen der Arzneimittelinformationen, zu Anpassungen in der Limitierung.

¹² Deodhar et al. A systemic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clinical Rheumatology 2020.

¹³ DHPC – Januskinase (JAK)-Inhibitoren / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib); 01.03.2023; [DHPC – Januskinase \(JAK\)-Inhibitoren / Cibinqo® \(Abrocitinib\), Olumiant® \(Baricitinib\), Rinvoq® \(Upadacitinib\) und Xeljanz® \(Tofacitinib\) \(swissmedic.ch\)](#)

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosierung von XELJANZ in der Indikation AS beträgt 5 mg 2 x täglich über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen. Die anschliessende Erhaltungstherapie beträgt ebenfalls 5 mg 2 x täglich. XELJANZ 5 mg gibt es in der Packungsgrösse 56 Filmtabletten. Eine Packung reicht somit für 28 Tage und ist zweckmässig.

Bei Patienten, die starke Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19 einnehmen, wird eine Dosierung von 5 mg 1 x täglich empfohlen. Hier reicht eine Packung für 56 Tage.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Seitens Swissmedic liegt eine Verfügung Gutheissung vom 17. April 2023 vor.

EMA, Assessment Report Tofacitinib, 14. Oktober 2021

3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects

„[...] Although the design of the phase 3 pivotal Study A3921120 could be acceptable, the lack of an active comparator arm hampers assessing the relative B/R balance. As an alternative, the Applicant has performed a meta-analysis of approved treatments and included the results of the tofacitinib trials (dose-finding and pivotal study) as supportive data. Accordingly, the treatment effects of tofacitinib 5 mg BID versus placebo were within the range of EMA approved treatments, which indirectly supports the clinical relevance of treatment effects. Moreover, no information was provided on evaluation of dose reduction/stop and/or increased dose interval for subjects obtaining resolution of inflammation to avoid unnecessary toxicity. [...]”

„[...] The choice of the primary endpoint (ASAS20 response at week 16) is not in line with the current EMA Guideline indicating that ASAS40 response is preferred primary endpoint since is more stringent. However, the clinical development program plans for the treatment of AS generally reflects the CHMP Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis (EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, Corr 1). [...]”

„[...] Efficacy of tofacitinib 5 mg BID was maintained up to week 48 in the patients on tofacitinib, while patients switching from placebo to tofacitinib at week 16 ‘caught up’ and approached the effect of the group already on tofacitinib from baseline. It is remarkable that the group originally on placebo did not completely reach the effect of the group remaining on tofacitinib in ASAS response and secondary outcomes. However, as this is a randomised trial, as baseline variables were on average similar between the two treatment groups, and attrition was low, it is not expected that this observation can be meaningfully explained (not pursued). It also is possible that the open-label phase may have contributed to the observation of an increase in efficacy from week 16 to week 48, which however cannot be fully evaluated due to a lack of blinding and lack of comparator (not pursued). [...]”

„[...] Although consistent results were shown by subgroup analyses for both ASAS20 and ASAS40 response rates, these were higher in the subgroups of subjects identified by very high disease activity or in those with higher baseline hsCRP (>2.87 mg/L) suggesting that tofacitinib could perform better in this target population however numbers are limited. [...]”

„[...] A minority of patients had extra-articular manifestations at baseline to perform a subgroup analysis. In view of the potential differences in response in this subgroup of subject’s uncertainty remains on it. In order to get reassurance on the efficacy of tofacitinib in subjects with peripheral arthritis a separate analysis for ASAS20, ASAS40, delta ASDAS(CRP) has been required for this subgroup. Among secondary endpoint, no endpoint that could monitor structural changes, has been included thus no data could be derived on this disease domain. [...]”

„[...] Measures of low disease activity or partial remission were also supportive of a better effect of tofacitinib but were assessed only as part of secondary not controlled endpoints and showed very/limited effect size when inactive disease/partial remission was the goal therefore these could not be regarded as conclusive. [...]”

„[...] Some questionnaire used to evaluate Quality of Life endpoints is not disease specific and broadly used thus results could be seen only as indicative. [...]”

3.5. Uncertainties and limitations about unfavourable effects

„[...] The limited exposure in the sought indication could not be sufficient to unveil possible adverse effects that could be specific to AS. The placebo-controlled period was limited to 16 weeks; due to this fact, and also to the limited number of patients studied, it is very difficult to evaluate the observed difference in the incidence of AEs; furthermore, many AEs that are typically associated to tofacitinib treatment (such as herpes zoster), are not observed in the placebo-controlled period. [...]”

„[...] Inclusion criteria for AS trials only allowed inclusion of patients with a platelet count $\geq 100,000$ platelets/mm³. It is not clear whether patients with lower platelet counts should safely be allowed to be treated with tofacitinib, as a general decrease in platelet count has been observed over time, not only in the AS program but also in the other approved indications (RA and PsA). Platelet counts showed a mean decrease of almost 30,000/mm³ after 48 weeks in the All Tofa cohort. However, only one patient had an AE of thrombocytopenia (considered as mild). The SmPC has been modified to reflect the fact that patients enrolled in the clinical program were required to have a platelet count $>100,000$ /mm³. [...]”

„[...] Although the incidence rate for most AEs of special interest observed in the AS development program is lower compared to that observed in the PsA and RA programs and cases of AEs that are known components of the safety profile of tofacitinib in the other indications: Malignancies, NMSC, CV events of MACE or thrombosis (ATE, PE, and DVT), GI Perforation, Rhabdomyolysis could not be excluded that these findings should be ascribed to the limited exposure. [...]”

„[...] Considering that the sought indication is a chronic disease requiring long-term therapy and also considering some safety concerns of the drug emerging with long-term use, an update of safety data and analyses coming from AS subjects exposed more than 1 year was deemed important to provide reassurance on this key uncertainty. However, the MAH considers the long-term safety profile of tofacitinib in the AS population as similar to what observed for RA and PsA patients and, thus, the MAH does not plan to conduct further studies to gather long-term safety data from the AS population. This is considered acceptable by the CHMP. [...]”

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

„[...] A clinically relevant effect as measured by ASAS20/ASA40 has been demonstrated for tofacitinib 5 mg BD in the target population of adult patients with AS who have responded inadequately to conventional therapy. Most of the secondary endpoints measuring mainly signs and symptoms, inflammation and QoL endpoints provide supportive results. For other disease domains such as spinal mobility and enthesitis only limited or only a trend in effect was seen.

Infections were the only reported AE of Special Interest in the AS studies; 7 cases of HZ (all non-serious) were reported. Platelet decrease has been observed during the AS trials (mean change from baseline until 48 weeks of $-30,000$). There are concerns regarding the risk of bleeding for patients with low platelet counts ($<100,000$ /mm³), since a reduction in platelets is observed with tofacitinib also in the other indications.

In general, from the available safety data no new important safety concerns emerge, the safety profile seems overlapping with what already known from other approved indications. However, patient's exposure is limited, and the sought indication is a chronic disease, requiring long-term therapy. The MAH considers the long-term safety profile of tofacitinib in the AS population as similar to what observed for RA and PsA patients and, thus, the MAH does not plan to conduct further studies to gather long-term safety data from the AS population. This is considered acceptable by the CHMP.”

3.7.2 Balance of benefits and risks

„[...] The benefits of using tofacitinib for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately to conventional therapy are considered to outweigh the risks.” [...]”

FDA

Folgende Warnhinweise sind in der Fachinformation erwähnt:

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), AND THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative latent TB test. (5.1)**
- **Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with XELJANZ vs. TNF blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. (5.2)**
- **Malignancies have occurred in patients treated with XELJANZ. Higher rate of lymphomas and lung cancers with XELJANZ vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)**
- **Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with XELJANZ vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)**
- **Thrombosis has occurred in patients treated with XELJANZ. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with XELJANZ vs. TNF blockers in RA patients. (5.5)**

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA, Beschluss vom 16. Juni 2022

Tofacitinib in der Indikation ankylosierende Spondylitis

Tofacitinib ist gemäss EMA wie folgt zugelassen:

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Das Anwendungsgebiet wurde durch den Beschluss wie folgt angepasst:

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

- Ein Zusatznutzen von Tofacitinib bei Erwachsenen mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zweckmässige Vergleichstherapie:

Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

- Ein Zusatznutzen von Tofacitinib bei Erwachsenen mit aktiver AS, die auf eine vorangehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie, ist nicht belegt.

Zweckmässige Vergleichstherapie:

Der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab).

Es ist anzumerken, dass keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie vorliegen und somit ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann.

NICE (Abfrage 14.08.2023): Noch keine Beurteilung.

This appraisal is temporarily paused subject to ongoing commercial discussions with the manufacturer. These discussions are expected to be concluded in Q4 2022.

SMC (Abfrage 14.08.2023)

Indication under review: *for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis (AS) who have responded inadequately to conventional therapy.*

In a phase III and phase II study, tofacitinib compared with placebo, significantly improved symptoms of AS in adults with active disease inadequately controlled with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

NCPE (Abfrage 14.08.2023)

Rapid review outcome: A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that tofacitinib not be considered for reimbursement at the submitted price.*

**This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.*

HAS (Abfrage 12.01.2023)

*[...] XELJANZ (tofacitinib), est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un traitement conventionnel (AINS). Il s'agit d'un **traitement de 3e ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou anti-IL17A.***

La Commission souligne que le choix de prescrire XELJANZ (tofacitinib) doit prendre en compte : les incertitudes en termes d'efficacité liées à l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF et aux anti-IL17 en 2^e ligne et plus (patients naïfs de bDMARD);

- et l'incertitude en terme d'efficacité chez les patients en 3e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), compte tenu de l'inclusion de seulement 23% (n = 62/269) des patients dans l'étude ayant reçu un traitement antérieur par anti-TNF ;*
- le moindre recul en termes de tolérance par rapport aux alternatives disponibles;*
- les modalités d'administration et les préférences du patient (voie orale versus sous-cutanée ou intraveineuse).*

Ainsi, la Commission recommande que :

- en 2^e ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité.*
- en 3^e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés.*

CADTH (Abfrage 14.08.2023): Noch keine Beurteilung in der Indikation AS.

Medizinischer Bedarf

Bis zu 40% der Patienten unter TNFi erreichen keine angemessene Krankheitskontrolle oder vertragen sie nicht. Ein Wechsel zu einem zweiten oder dritten TNFi ist möglicherweise nicht wirksam. Neben den TNFi sind weitere zielgerichtete Behandlungen verfügbar, wie die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab und die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib. Somit erhalten AS-Patienten weitere Therapiemöglichkeiten. Im Vergleich zu den TNFi und den IL-17-Inhibitoren sind die JAK-Inhibitoren orale Therapien.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

XELJANZ stellt in der Therapie der ankylosierenden Spondylitis und unter Betrachtung der Vorsichtsmassnahmen gemäss Fachinformation sowie unter der Einhaltung der Limitierung eine wirksame Therapieoption dar. Weiter ist XELJANZ aufgrund seiner oralen Verabreichung praktisch in der Handhabung und gut anwendbar. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Rheumatoide Arthritis für XELJANZ 5 mg, 56 Stk.:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse/ Dosisstärke	FAP [CHF]	Dosierung	JTK [CHF]
RINVOQ (Upadacitinib)	28 Stk. 15 mg	927.13	15 mg 1 x täglich	12'085.80
OLUMINAT (Baricitinib)	28 Stk, 4 mg	871.24	4 mg 1 x täglich	11'357.24
TQV-Niveau				11'721.52
TQV-Preis (FAP)				899.19

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation Ankylosierende Spondylitis für XELJANZ 5 mg, 56 Stk.:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse/ Dosisstärke	FAP [CHF]	Dosierung	JTK [CHF]
RINVOQ (Upadacitinib)	28 Stk., 15 mg	927.13	15 mg 1 x täglich	12'085.80
TQV-Niveau				12'085.80
TQV-Preis (FAP)				927.13

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 07. August 2023, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Galenische Form, Dosisstärke, Packungsgrösse	Fr. 690.85
Galenische Form, Dosisstärke, Packungsgrösse	Fr. 1315.02

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich des FAP für XELJANZ 10 mg, 56 Stk. wird die bisherige in der SL aufgeführte Preisrelation zwischen der 5 mg und 10 mg Dosierung berücksichtigt.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 5 mg, 56 Stk.	Fr. 795.02	Fr. 929.10
Filmtabletten, 10 mg, 56 Stk.	Fr. 1337.81	Fr. 1528.75

- mit einer Limitierung:
„Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Eine Kombination mit biologischen DMARDs oder zielgerichteten synthetischen DMARDs wird nicht vergütet.“

„Rheumatoide Arthritis (nur 5 mg Dosierung):

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit einem krankheitsmodifizierenden nicht biologischen Antirheumatikum (einschliesslich Methotrexat) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hat oder nicht vertragen wurde.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20037.01”

„Colitis ulcerosa (Dosierungen 5 mg und 10 mg):

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Gastroenterologie oder gastroenterologische Universitätskliniken/ Polikliniken erfolgen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine vorherige Therapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder einem Antagonisten des Tumornekrosefaktors (TNF) unzureichend oder nicht mehr ansprechen oder diese Therapie nicht vertragen haben.

Bei Patienten, bei denen bis zur Woche 16 kein klinisches Ansprechen festzustellen ist, sollte die Induktionstherapie abgebrochen werden.

Die Behandlung mit der erhöhten Dosis von 10 mg zwei Mal täglich nach Woche 16 sowie eine Weiterbehandlung nach einer Therapie mit XELJANZ von einem Jahr bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20037.02.”

„Psoriasis Arthritis (nur 5 mg Dosierung):

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen

Zur Therapie von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in Kombination mit einem konventionellen synthetischen DMARD zur Besserung von Symptomen und der körperlichen Funktionsfähigkeit, bei Patienten die auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen hatten oder diese nicht vertragen hatten.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20037.03”

„Ankylosierende Spondylitis (nur 5 mg Dosierung):

Die Verschreibung darf nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) und mindestens einen TNF-Hemmer (TNFi) unzureichend angesprochen oder diesen nicht vertragen haben.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20037.04”