

**Anexa IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Studiul A3921133 este un studiu clinic cu medicație cunoscută, aflat în derulare, care evaluează profilul de siguranță al tratamentului cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi (BID) și cu tofacitinib 10 mg BID comparativ cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală (etanercept sau adalimumab) la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR). Studiul reprezintă o obligație post-autorizare menită să determine riscul de apariție a unor evenimente cardiovasculare asociate tofacitinibului la pacienții cu vârsta de 50 de ani sau mai mult care prezintă cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular, cum ar fi statusul de actual fumător, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic, antecedente heredo-colaterale de boală coronariană, manifestări extra-articulare ale PR. Toți pacienții care au intrat în studiu erau tratați cu doze stabile de metotrexat ca terapie de fond.

La 12 februarie 2019, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a informat Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) că în studiul A3921133 s-a raportat un risc crescut de embolie pulmonară (EP) și de mortalitate globală. În cadrul acestui studiu clinic, incidența generală a EP a fost de 5,96 ori mai mare în brațul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi decât în brațul de tratament cu un inhibitor al TNF și de aproximativ 3 ori mai mare decât valorile raportate pentru tofacitinib în alte studii din programul de dezvoltare clinică a tofacitinibului. Comitetul independent de monitorizare a siguranței a recomandat modificarea studiului A3921133 prin întreruperea tratamentului cu tofacitinib 10 mg BID. Este important de precizat că Agenția pentru Alimentație și Medicamente din Statele Unite a condiționat continuarea studiului de trecere a subiecților alocați dozei de 10 mg BID la doza mai mică de 5 mg BID.

În urma informațiilor primite de la DAPP, la sfârșitul lunii martie 2019 a fost difuzată în statele membre o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) care a informat medicii prescriptori cu privire la datele rezultate din studiul A3921133. În plus, EMA a început să evalueze riscul crescut de EP și de mortalitate globală la pacienții tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și impactul potențial asupra autorizației de punere pe piață pentru Xeljanz în cadrul unei proceduri privind semnalele. Pe baza informațiilor disponibile și evaluate în timpul acestei proceduri, PRAC a concluzionat că tofacitinibul este asociat cu un risc de EP dependent de doză.

Având în vedere gravitatea EP și incertitudinile privind mecanismul subiacent, PRAC a decis că trebuie evaluat în totalitate impactul acestor constatări asupra raportului beneficiu-risc al tofacitinibului în toate indicațiile și dozele autorizate, ceea ce a dus la anunțarea unei sesizări. Având în vedere gravitatea riscului, PRAC a recomandat introducerea unor măsuri provizorii pe durata evaluării. La sfârșitul lunii mai 2019 a fost difuzată o nouă DHPC, care a informat medicii prescriptori despre aceste măsuri provizorii.

Xeljanz conține tofacitinib, un inhibitor selectiv al familiei de kinaze Janus (JAK). Tofacitinibul este un inhibitor al JAK 1, 2 și 3 și este clasificat drept medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD) cu administrare orală. Acțiunea de inhibare a JAK1 și JAK3 atenuază semnalizarea pe calea interleukinelor (IL2, 4, 7, 9, 15 și 21) și a interferonilor de tip I/II, determinând modularea răspunsului imun și inflamator.

În UE, Xeljanz a primit autorizație de punere pe piață la 21 martie 2017, pentru tratamentul poliartritei reumatoide (PR). În iunie 2018 a fost aprobat pentru tratamentul artritei psoriazice (APs), iar în iulie 2018 a fost aprobat și pentru tratamentul colitei ulcerative (CU).

În UE, tofacitinibul este autorizat sub formă de comprimate filmate în concentrație de 5 mg și 10 mg. Doza recomandată în tratamentul PR și al APs este de 5 mg de două ori pe zi, iar în tratamentul CU doza recomandată este de 10 mg de două ori pe zi în primele 8 săptămâni, apoi 5 mg de două ori pe zi. La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat în 8 săptămâni,

doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi administrată pe o perioadă de încă 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi ca terapie de întreținere. Terapia de inducție cu tofacitinib trebuie întreruptă în cazul tuturor pacienților care nu prezintă semne de atingere a beneficiului terapeutic la 16 săptămâni. La unii pacienți, cum ar fi cei cu eșec la terapia anterioară cu un antagonist al factorului de necroză tumorală (TNF), trebuie avută în vedere continuarea tratamentului de întreținere cu doza de 10 mg administrată de două ori pe zi, în vederea menținerii beneficiului terapeutic. Pacienții care prezintă o diminuare a intensității răspunsului la terapia de întreținere cu 5 mg de tofacitinib de două ori pe zi pot avea beneficii în urma creșterii dozei la 10 mg de tofacitinib cu administrare de două ori pe zi.

## **Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC**

Eficacitatea Xeljanz în diferitele indicații aprobate a fost stabilită anterior și nu face obiectul prezentei proceduri.

Datele disponibile demonstrează că tofacitinibul crește riscul de tromboembolie venoasă (TVP și EP) la pacienții cu PR și APs, în special la cei tratați cu tofacitinib 10 mg BID și la cei cu factori de risc pentru tromboembolie venoasă, precum și la cei cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare. Datele obținute de la pacienții care suferă de CU, deși oarecum limitate, nu indică o creștere a riscului de TEV la o populație care prezintă deja un risc inițial crescut de evenimente trombotice. În schimb, riscul de TEV pare a fi mai mare la pacienții cu CU în remisie. Întrucât se presupune că evenimentele trombotice au un mecanism de acțiune comun, rezultatele obținute din studiul PR (A3921133) pot fi extrapolate – cu prudență – la alte indicații.

În ceea ce privește mortalitatea (ținând cont de datele din timpul tratamentului și cele de la 28 de zile după terminarea tratamentului), analizele intermediare ale studiului 1133 indică o creștere semnificativă la limită (de două ori) pentru doza mică de tofacitinib și o creștere semnificativă (de 3 ori) pentru doza mare, față de comparatorul activ TNFi. Acest rezultat a fost determinat parțial de rata mai mare a mortalității cauzată de infecțiile asociate cu tofacitinibul. Ratele mortalității cauzate de evenimente cardiace au fost de aproape două ori mai mari în cazul dozei de 10 mg BID față de comparatorii activi (TNFi), lucru ce nu poate fi explicat prin creșterea numărului de evenimente de EP. Alte studii nu indică o mortalitate crescută pentru doza de 10 mg comparativ cu cea de 5 mg.

### *Poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică*

PRAC a concluzionat că riscul de evenimente trombotice dependent de doză, deși grav și potențial letal, poate fi gestionat prin punerea în aplicare a unor măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor.

În cadrul studiului 1133, riscul de embolie pulmonară a avut o dimensiune medie modestă pentru doza mică de 5 mg BID (în contrast cu brațul tratat cu doza de 10 mg), care este doza standard pentru indicațiile de artrită [rată a incidenței de 0,27 la 100 de pacienți-an (IÎ 95 % 0,12-0,52), risc aditiv 1,8/1 000 pacienți-an]. Este important de reținut că pacienții cu PR reprezintă deja o populație expusă riscului de evenimente trombotice comparativ cu populația generală. Pe de altă parte, în prezența unuia sau a mai multor factori de risc pentru EP/TVP, există dovezi că riscul de EP/TVP este crescut și pentru doza de tofacitinib de 5 mg BID comparativ cu anti-TNF.

Prin urmare, tratamentul cu tofacitinib la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru EP/TVP trebuie evaluat cu atenție. Ca atare, PRAC a considerat că trebuie evidențiat în RCP faptul că pentru PR și APs nu trebuie depășită doza recomandată, de 5 mg BID. După consultarea experților în cadrul unei reuniuni ad-hoc, PRAC a concluzionat, de asemenea, că nu sunt considerate

necesare contraindicații provizorii. În schimb, experții au fost de părere că pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV ar putea fi totuși tratați cu tofacitinib cu condiția instituirii unor măsuri adecvate de reducere a riscului și a adoptării unei abordări individuale prudente de către medicul curant (inclusiv evitarea contracepției orale și a altor factori de risc pentru TEV când este posibil).

Mortalitatea crescută observată în analizele preliminare ale studiului 1133 este de asemenea un motiv de îngrijorare. Această creștere a mortalității nu se reflectă însă în alte studii de extensie pe termen lung non-1133 privind PR cu doza de 5 mg și de 10 mg. În aceste studii, pacienților li s-a permis să treacă de la un studiu la altul, prin urmare contrastul/diferența observată este mai mică. Mortalitatea este inclusă ca rezultat în studiile de siguranță post-autorizare aflate în derulare, care ar putea să furnizeze în timp informații suplimentare privind mortalitatea asociată dozei de tofacitinib de 5 mg comparativ cu alte tratamente.

Cauzele de deces survenite cel mai frecvent la doza de 5 mg, în comparație cu anti-TNF, au fost infecțiile grave, în timp ce la doza de 10 mg s-au înregistrat cel mai frecvent decese din cauze cardiovasculare. În RCP a fost introdusă o frază menită să evidențieze suplimentar faptul că doza de 10 mg nu trebuie utilizată pentru PR și APs.

S-a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să evalueze dacă au putut fi identificați pacienți expuși unui risc crescut de deces în timpul tratamentului cu tofacitinib. Cu toate că nu au putut fi identificați factori de risc clari, riscul de mortalitate este crescut la pacienții cu vârsta în jur de 65 de ani și peste. Această creștere a fost mai mare pentru tofacitinib comparativ cu anti-TNF și a fost atribuită în principal infecțiilor grave. În RCP a fost inclusă o atenționare care evidențiază faptul că tofacitinibul trebuie avut în vedere la pacienții în vârstă de peste 65 de ani doar dacă nu este disponibil alt tratament adecvat, iar materialele educaționale au fost modificate în consecință.

Așa cum s-a menționat mai sus, deși riscurile de EP și de mortalitate sunt considerate foarte grave, PRAC a concluzionat că riscurile pot fi gestionate în mod adecvat prin includerea de atenționări pentru pacienții expuși unui risc crescut de evenimente trombotice.

#### *Colita ulcerativă*

Boala inflamatorie intestinală este în sine asociată cu o creștere aproximativ dublă [risc relativ 2,20 (IÎ 95 % 1,83-2,65)] a riscului de TEV față de populația generală fără boală inflamatorie intestinală<sup>3</sup>. În plus, TEV la pacienții cu CU este asociată cu morbiditate și mortalitate considerabile, cu rate mai mari ale deceselor cauzate de embolie pulmonară la pacienții cu BII decât la populația generală<sup>1, 2</sup>.

În studiile A3921094 și A3921095, la pacienții cu CU activă de intensitate moderată până la severă nu au fost observate nici EP, nici TVP după tratamentul de inducție cu tofacitinib 10 mg BID. Au fost observate însă evenimente tromboembolice venoase de tip EP (n= 4 din 1 157) și TVP (n= 1 din 1 157) după tratament de lungă durată (217-1 149 de zile) cu tofacitinib 10 mg BID la pacienți cu CU în remisie. Toți acești pacienți aveau unul sau mai mulți factori de risc pentru boală cardiovasculară. În pofida numărului redus de cazuri de TEV observate în rândul pacienților cu CU tratați cu tofacitinib, s-a remarcat faptul că toate cazurile de TEV au survenit în timpul tratamentului de întreținere cu tofacitinib la doze de 10 mg BID, în timp ce în tratamentul de inducție cu tofacitinib la aceeași doză nu a fost observat niciun caz de TEV. Aceste rezultate demonstrează că activitatea bolii poate fi relevantă pentru evaluarea riscului de TEV la pacienții cu

---

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

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

CU. Tofacitinibul poate reduce riscul absolut de TEV la pacienții cu CU activă în virtutea proprietăților sale antiinflamatorii. Din cauza absenței (cvasitotale) a inflamației la pacienții cu CU în remisie, proprietățile antiinflamatorii ale tofacitinibului nu vor compensa potențialul trombogen al acestuia. Acest lucru explică de ce toate cazurile de TEV au fost observate în timpul tratamentului de întreținere pentru CU în remisie.

În pofida datelor limitate privind riscul de TEV în timpul tratamentului de întreținere cu tofacitinib pentru CU comparativ cu datele pentru PR, este plauzibil ca tofacitinibul să crească riscul de TEV la pacienții cu CU, la fel cum s-a demonstrat la pacienții cu PR, întrucât este puțin probabil ca profilul de siguranță al substanței active tofacitinib să difere în mod substanțial pentru indicații diferite. Prin urmare, atenționările menționate mai sus sunt relevante și în această indicație.

La pacienții care prezintă un risc crescut de evenimente tromboembolice venoase (de exemplu, obezitate, vârstă avansată, antecedente de TEV), tratamentul de întreținere cu tofacitinib 10 mg este contraindicat la pacienții cu CU care au factori de risc cunoscuți pentru TEV, cu excepția cazului în care nu este disponibil un tratament alternativ adecvat. În consecință, a fost inclusă o atenționare în informațiile referitoare la medicament. La acești pacienți, continuarea tratamentului cu doza de 10 mg trebuie să dureze cât mai puțin posibil.

În rezumat, datele disponibile nu permit formularea de concluzii clare cu privire la riscul de TEV la pacienții cu CU tratați cu tofacitinib față de pacienții cu PR tratați cu tofacitinib. Cu toate acestea, la pacienții cu PR a apărut o creștere dependentă de doză a TEV și a infecțiilor grave după tratamentul cu tofacitinib. Este plauzibil ca la pacienții cu CU să apară efecte similare. Riscul de TEV asociat cu tofacitinibul pare a fi mai mare la pacienții fără boală activă, adică la cei cu boala în remisie. Nu se știe în ce măsură observațiile cu privire la riscul de TEV la pacienții cu PR constatate în studiul 1113 pot fi extrapolate la pacienții cu CU. Cu toate acestea, raportul beneficiu-risc al tofacitinibului în tratamentul CU rămâne pozitiv. La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, tratamentul cu tofacitinib trebuie utilizat cu precauție indiferent de indicație sau doză. În plus, tratamentul de întreținere cu tofacitinib 10 mg BID trebuie prescris pentru cea mai scurtă durată posibilă, pe baza unei evaluări atente a beneficiilor și riscurilor pentru fiecare pacient în parte.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât,

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor de farmacovigilență pentru Xeljanz (tofacitinib).
- PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate în timpul sesizării în legătură cu riscul de tromboembolie venoasă și de mortalitate globală, inclusiv răspunsurile transmise în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață, precum și rezultatul consultării cu un grup de experți ad-hoc.
- PRAC a concluzionat că tofacitinibul este asociat cu un risc crescut de evenimente tromboembolice venoase (TEV), atât de tromboză venoasă profundă, cât și de embolie pulmonară, în special la pacienții cu factori de risc pentru tromboembolie venoasă. PRAC a concluzionat, de asemenea, că riscul de evenimente tromboembolice venoase este dependent de doză.

- PRAC a concluzionat că, deși datele privind pacienții cu colită ulcerativă și artrită psoriazică sunt limitate, rezultatele studiului A3921133 referitoare la pacienții cu poliartrită reumatoidă sunt relevante și pentru celelalte indicații.
- Pe baza analizelor intermediare ale studiului A3921133, PRAC a concluzionat, de asemenea, că există un risc potențial de creștere a mortalității. Acest rezultat a fost determinat parțial de rata mai mare a mortalității cauzată de infecțiile grave asociate cu tofacitinibul, vizibilă în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Prin urmare, tofacitinibul trebuie avut în vedere la acești pacienți doar dacă nu este disponibil un tratament alternativ adecvat.
- Pentru a minimiza aceste riscuri, PRAC a recomandat introducerea în informațiile referitoare la medicament a unor atenționări cu privire la riscul crescut de TEV observat la pacienții care iau tofacitinib, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV. De asemenea, PRAC a recomandat ca tratamentul cu tofacitinib să fie întrerupt la pacienții cu TEV suspectată.
- În plus, PRAC a introdus o atenționare privind faptul că doza de tofacitinib de 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de întreținere nu este recomandată la pacienții cu CU care au factori de risc cunoscuți pentru TEV, cu excepția cazului în care nu este disponibil un tratament alternativ adecvat. Au fost adăugate și clarificări privind dozarea, în special pentru pacienții cu CU aflați în tratament de întreținere.
- PRAC a recomandat actualizarea materialelor educaționale în consecință.
- De asemenea, PRAC a aprobat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planificarea temporală a distribuției.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Xeljanz (tofacitinib) rămâne favorabil sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament și a luării măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizațiile de punere pe piață pentru Xeljanz (tofacitinib).

#### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.