

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

A3921133-studiet er et igangværende åbent studie til vurdering af sikkerheden ved tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenholdt med en tumornekrosefaktorhæmmer (etanercept eller adalimumab) hos patienter med leddegigt (reumatoid arthritis). Studiet udføres for at opfylde forpligtelsen til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelsen og har til formål at vurdere risikoen for kardiovaskulære bivirkninger ved anvendelse af tofacitinib hos patienter i alderen ≥ 50 år, der har mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, f.eks. aktuel ryger, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol, diabetes mellitus, tidligere hjerteanfald, koronar hjertesygdom i familieanamnesen eller leddegigt med ekstraartikulære manifestationer. Alle patienter var i baggrundsbehandling med stabile doser methotrexat, da de blev inkluderet i studiet.

Den 12. februar 2019 oplyste indehaveren af markedsføringstilladelsen Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) om, at der var rapporteret om en øget risiko for lungeemboli og øget samlet dødelighed i A3921133-studiet. I dette kliniske studie har den samlede forekomst af lungeemboli været 5,96 gange højere i den gruppe, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, end i den gruppe, der får en TNF-hæmmer, og ca. 3 gange højere end i tofacitinib-grupper i andre studier på tværs af udviklingsprogrammet for tofacitinib. Data- og sikkerhedsmonitoreringsudvalget (DSMB) har anbefalet at ændre A3921133-studiet således, at behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt ophører. Det bemærkes, at FDA har stillet den betingelse for fortsættelsen af studiet, at forsøgspersoner, der får 10 mg to gange dagligt, skal skifte til den lavere dosis på 5 mg to gange dagligt.

Ifølge oplysningerne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev der udsendt et brev til sundhedspersoner i EU's medlemsstater i slutningen af marts 2019 for at fortælle de ordinerende læger om de nye data fra A3921133-studiet. EMA begyndte desuden at vurdere den øgede risiko for lungeemboli og samlet mortalitet hos patienter i behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt og se på, hvad dette kan betyde for markedsføringstilladelsen for Xeljanz i en signalprocedure. På grundlag af de tilgængelige oplysninger, som blev vurderet i signalproceduren, konkluderede PRAC, at tofacitinib er forbundet med en dosisafhængig risiko for lungeemboli.

I lyset af den alvorlige karakter af lungeemboli og uvisheden om den underliggende mekanisme besluttede PRAC, at betydningen af disse fund for tofacitinibs benefit/risk-forhold i alle godkendte indikationer og doser skulle vurderes grundigt ved hjælp af en indbringelsesprocedure. Som følge af bivirkningens alvorlighed anbefalede PRAC iværksættelse af midlertidige foranstaltninger, mens gennemgangen stod på. Et andet brev til sundhedspersoner blev udsendt i slutningen af maj 2019 for at gøre de ordinerende læger opmærksomme på disse midlertidige foranstaltninger.

Xeljanz indeholder tofacitinib, der er en selektiv hæmmer af kinaser fra Janus-kinase-familien (JAK-familien). Tofacitinib er en hæmmer af JAK1, JAK2 og JAK3 og er klassificeret som et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) til oral anvendelse. Hæmning af JAK1 og JAK3 dæmper interleukin-signalerings (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 og IL-21) og interferon type I/II-signalerings, hvorved immun- og inflammationsresponsen moduleres.

I EU blev der den 21. marts 2017 udstedt markedsføringstilladelse for Xeljanz til behandling af leddegigt (reumatoid arthritis). I juni 2018 blev det godkendt til behandling af psoriasisgigt, og i juli 2018 blev det også godkendt til behandling af colitis ulcerosa.

I EU er tofacitinib godkendt som en filmovertrukket tablet (5 og 10 mg). Den anbefalede dosis til behandling af leddegigt og psoriasisgigt er 5 mg to gange dagligt, og ved colitis ulcerosa er den anbefalede dosis 10 mg to gange dagligt i de første 8 uger og derefter 5 mg to gange dagligt. Hos patienter, der ikke har opnået tilstrækkelig terapeutisk effekt efter uge 8, kan induktionsdosen på

10 mg to gange dagligt forlænges i yderligere 8 uger (16 uger i alt), efterfulgt af 5 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling. Induktionsbehandling med tofacitinib bør seponeres hos patienter, der ikke udviser tegn på terapeutisk effekt efter uge 16. Hos nogle patienter, f.eks. patienter, der ikke har haft gavn af tidligere behandling med en tumornekrosefaktor-antagonist, bør det overvejes at fortsætte med dosen på 10 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling for at opretholde den terapeutiske virkning. Patienter, der oplever et fald i responset på tofacitinib 5 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling, kan have gavn af at øge tofacitinib-dosen til 10 mg to gange dagligt.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Virningen af Xeljanz i de godkendte indikationer er tidligere blevet fastslået og anfægtes ikke i denne procedure.

De tilgængelige oplysninger viser, at tofacitinib øger risikoen for venøs tromboemboli (dyb venetrombose og lungeemboli) hos patienter med leddegigt og psoriasisgigt, især hos patienter i behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, og især hos patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli og kardiovaskulære hændelser. De noget begrænsede data vedrørende patienter med colitis ulcerosa indikerer ikke nogen øget risiko for venøs tromboemboli hos en population, der i forvejen har en øget risiko for trombotiske hændelser ved *baseline*. Risikoen for venøs tromboemboli synes dog at være højere hos patienter med colitis ulcerosa i bedring. Da det antages, at trombotiske hændelser har den samme virkningsmekanisme, kan resultaterne fra leddegigt-studiet (A3921133) med nogen forsigtighed ekstrapoleres til andre indikationer.

Hvad angår mortalitet (og under hensyntagen til dataene for perioder med behandling og dataene for 28 dages-perioder uden behandling), indikerer de foreløbige analyser i 1133-studiet en borderline-signifikant stigning på to gange for den lave tofacitinib-dosis og en signifikant stigning på 3 gange for den høje dosis, vs. den aktive TNF-hæmmer-kontrolgruppe. Dette kan delvis tilskrives en højere mortalitetsrate for tofacitinib som følge af infektioner. Mortalitätsraten som følge af hjertehændelser har været ca. to gange så høj hos den gruppe, der får 10 mg-dosen to gange dagligt, sammenholdt med den aktive kontrol (TNF-hæmmer), hvilket ikke kan forklares ved en stigning i lungeemboliske hændelser. En højere mortalitetsrate for 10 mg-dosen vs. 5 mg-dosen er ikke observeret i andre studier.

Leddegigt og psoriasisgigt

PRAC konkluderede, at den dosisafhængige risiko for trombotiske hændelser kan håndteres ved at gennemføre relevante risikominimerende foranstaltninger, selvom disse hændelser kan være alvorlige og potentielt livstruende.

I 1133-studiet var risikoen for lungeemboli gennemsnitligt set moderat for den lave 5 mg-dosis (i modsætning til 10 mg-gruppen), som er standarddosen for gigt-indikationerne (incidensrate på 0,27 pr. 100 patientår (95 %-KI: 0,12-0,52); additiv risiko: 1,8/1.000 patientår). Det bør bemærkes, at patienter med leddegigt allerede er en population med risiko for trombotiske hændelser sammenholdt med den generelle population. Ved tilstedeværelse af en eller flere risikofaktorer for lungeemboli/dyb venetrombose er der imidlertid evidens for, at risikoen for lungeemboli/dyb venetrombose også er øget ved 5 mg tofacitinib to gange dagligt sammenholdt med anti-TNF-behandling.

Derfor bør behandling med tofacitinib hos patienter med yderligere risikofaktorer for lungeemboli/dyb venetrombose vurderes omhyggeligt. PRAC var følgelig af den opfattelse, at det bør understreges i produktresuméet, at den anbefalede dosis på 5 mg to gange dagligt ikke bør

overskrides hos patienter med leddegigt og psoriasisgigt. Efter høring af en række eksperter ved et *ad hoc*-møde konkluderede PRAC også, at den midlertidige kontraindikation ikke synes nødvendig. I stedet var eksperterne af den opfattelse, at patienter med kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli stadig kan behandles med tofacitinib under forudsætning af, at der iværksættes passende risikominimeringsforanstaltninger, og at den behandlende læge anlægger en forsigtig tilgang hos den enkelte patient (herunder undgåelse af p-piller og andre risikofaktorer for venøs tromboemboli, hvor det er muligt).

Den observerede øgede mortalitet i de foreløbige analyser i 1133-studiet er også foruroligende. Den øgede mortalitet er imidlertid ikke afspejlet i de andre ikke-1133-relaterede, langvarige forlængelsesstudier vedrørende leddegigt til undersøgelse af 5 mg- og 10 mg-dosen. Patienter måtte gerne skifte dosis i disse studier, og derfor er den observerede kontrast/forskel mindre. Mortalitet er inkluderet som en udfaldsværdi i de igangværende PASS-studier, som over tid kan give yderligere oplysninger om mortalitet for 5 mg tofacitinib sammenholdt med andre behandlinger.

De hyppigste dødsårsager ved 5 mg-dosen, sammenholdt med anti-TNF, var alvorlige infektioner, mens der ved 10 mg-dosen var tale om kardiovaskulære dødsfald. Produktresuméet er blevet opdateret for yderligere at fremhæve, at 10 mg-dosen ikke bør anvendes ved leddegigt og psoriasisgigt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev bedt om at vurdere, hvorvidt patienter med øget risiko for dødsfald under behandling med tofacitinib kunne identificeres. Selvom der ikke kunne identificeres nogen klare risikofaktorer for patienter på 65 år og derover, er risikoen for dødsfald øget. Denne stigning er højere for tofacitinib end for anti-TNF og skyldes primært alvorlige infektioner. Der er indført en advarsel i produktresuméet for at fremhæve, at tofacitinib kun bør overvejes hos patienter over 65 år, hvis der ikke findes andre egnede behandlinger, og informationsmaterialet er blevet ændret i overensstemmelse hermed.

På trods af, at risikoen for lungeemboli og dødsfald som nævnt ovenfor anses for at være meget alvorlig, konkluderede PRAC, at risikoen kan håndteres på passende vis ved at indføre advarsler til patienter med øget risiko for trombotiske hændelser.

Colitis ulcerosa

Inflammatorisk tarmsygdom er i sig selv forbundet med en ca. 2 gange øget risiko for venøs tromboemboli [relativ risiko: 2,20 (95 %-KI: 1,83-2,65)] sammenholdt med den generelle population uden inflammatorisk tarmsygdom³. Desuden er venøs tromboemboli hos patienter med colitis ulcerosa forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet, idet der ses en højere frekvens af dødsfald som følge af lungeemboli hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom end i den generelle population^{1, 2}.

Hverken lungeemboli eller dyb venetrombose blev observeret ved induktionsbehandling med 10 mg tofacitinib to gange dagligt i studierne A3921094 og A3921095 hos patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa. Der blev imidlertid observeret venøse tromboemboliske hændelser i form af lungeemboli (n = 4 ud af 1.157) og dyb venetrombose (n = 1 ud af 1.157) ved forlængelse af behandlingen (dvs. fra 217 til 1.149 dage) med tofacitinib 10 mg to gange dagligt hos patienter med colitis ulcerosa i bedring. Alle de pågældende patienter havde en eller flere

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

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

risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. På trods af det begrænsede antal observerede tilfælde af venøs tromboemboli blandt patienter med colitis ulcerosa i behandling med tofacitinib bemærkes det, at alle tilfælde af venøs tromboemboli forekom under vedligeholdelsesbehandling med 10 mg tofacitinib to gange dagligt, mens der ikke sås nogen tilfælde af venøs tromboemboli ved induktionsbehandling med tofacitinib i samme dosis. Disse resultater viser, at sygdomsaktivitet kan være relevant ved vurdering af risikoen for venøs tromboemboli hos patienter med colitis ulcerosa. Tofacitinib kan reducere den absolutte risiko for venøs tromboemboli hos patienter med aktiv colitis ulcerosa i kraft af stoffets antiinflammatoriske egenskaber. Som følge af den (næsten) manglende inflammation hos patienter med colitis ulcerosa i bedring kan tofacitinibs antiinflammatoriske egenskaber ikke kompensere for stoffets trombogenerende potentiale. Det kan forklare, hvorfor alle tilfælde af venøs tromboemboli blev observeret under vedligeholdelsesbehandling med tofacitinib hos patienter med colitis ulcerosa i bedring.

På trods af de begrænsede data om risikoen for venøs tromboemboli under tofacitinib-vedligeholdelsesbehandling ved colitis ulcerosa sammenholdt med leddegigt er det plausibelt, at tofacitinib kan øge risikoen for venøs tromboemboli hos patienter med colitis ulcerosa (som påvist hos patienter med leddegigt), da det er usandsynligt, at sikkerhedsprofilen for selve det aktive stof tofacitinib er væsentligt anderledes i andre indikationer. Derfor er de førnævnte advarsler også relevante i denne indikation.

Hos patienter, der har øget risiko for venøs tromboemboli (f.eks. på grund af fedme, fremskreden alder, tidligere venøs tromboemboli), herunder patienter med colitis ulcerosa, der har kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli, frarådes vedligeholdelsesbehandling med tofacitinib 10 mg, medmindre der ikke findes nogen anden egnet behandling. Der er indført en advarsel herom i produktinformationen. Yderligere behandling med 10 mg-dosen bør være så kort tid som muligt hos disse patienter.

Sammenfattende er det med de tilgængelige oplysninger ikke muligt at drage definitive konklusioner om risikoen for venøs tromboemboli hos patienter med colitis ulcerosa, der er i behandling med tofacitinib, sammenholdt med tofacitinib-behandlede patienter med leddegigt. Hos leddegigtspatienter er der imidlertid set en dosisafhængig stigning i venøse tromboembolier og alvorlige infektioner under behandling med tofacitinib. Det er tænkeligt, at lignende bivirkninger kan forekomme hos patienter med colitis ulcerosa. Den tofacitinib-relaterede risiko for venøs tromboemboli synes at være højere hos patienter uden aktiv sygdom, dvs. hvis sygdom er i bedring. Det vides ikke, i hvilket omfang observationerne i 1113-studiet med hensyn til risikoen for venøs tromboemboli hos leddegigtspatienter kan ekstrapoleres til patienter med colitis ulcerosa. Ikke desto mindre er benefit/risk-forholdet for tofacitinib ved behandling af colitis ulcerosa fortsat positivt. Hos patienter med kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli bør behandling med tofacitinib anvendes med forsigtighed, uanset indikation og dosis. Vedligeholdelsesbehandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt bør desuden ordineres i den kortest mulige periode efter en omhyggelig afvejning af fordele og risici hos den enkelte patient.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC har behandlet sagen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 som følge af lægemiddelovervågningsdata for Xeljanz (tofacitinib).

- PRAC gennemgik alle de oplysninger, der var fremlagt under indbringelsesproceduren, i forhold til risikoen for venøs tromboemboli og samlet mortalitet, herunder de skriftlige svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen samt udfaldet af en høring af en *ad hoc*-ekspertgruppe.
- PRAC konkluderede, at tofacitinib er forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli (både dyb venetrombose og lungeemboli), især hos patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli. PRAC konkluderede desuden, at risikoen for venøs tromboemboli er dosisafhængig,
- og at resultaterne af A3921133-studiet hos leddegigtpatienter er relevante for de andre indikationer, selvom dataene for patienter med colitis ulcerosa og psoriasisgigt er begrænsede.
- På grundlag af de foreløbige analyser i A3921133-studiet konkluderede PRAC derudover, at der er en potentiel risiko for øget mortalitet. Dette kan delvis tilskrives en højere mortalitetsrate for tofacitinib som følge af alvorlige infektioner. Dette er hyppigst set hos patienter i alderen 65 år og derover, og derfor bør tofacitinib kun overvejes hos disse patienter, hvis der ikke findes andre egnede behandlinger.
- Med henblik på at minimere disse risici anbefalede PRAC tilføjelse af advarsler i produktinformationen mod den øgede risiko for venøs tromboemboli, der er observeret hos patienter, der tager tofacitinib, især hos patienter med kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli. PRAC anbefalede også, at behandling med tofacitinib seponeres hos patienter med formodet venøs tromboemboli.
- PRAC tilføjede desuden en advarsel om, at tofacitinib 10 mg to gange dagligt ved vedligeholdelsesbehandling frarådes hos patienter med colitis ulcerosa, der har kendte risikofaktorer, medmindre der ikke findes andre egnede behandlinger. Der er også tilføjet præciseringer af doseringen, især i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling hos patienter med colitis ulcerosa.
- PRAC anbefalede, at informationsmaterialet opdateres i overensstemmelse hermed.
- PRAC vedtog i tillæg hertil udsendelse af et direkte brev til sundhedspersoner samt en tidsplan herfor.

På grundlag af ovenstående konkluderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for Xeljanz (tofacitinib) fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen, og at de yderligere risikominimerende foranstaltninger gennemføres.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelserne for Xeljanz (tofacitinib) ændres.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.