

**Allegato IV**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Lo studio A3921133 è uno studio clinico in aperto in corso che valuta la sicurezza di tofacitinib 5 mg due volte al giorno (BID) e tofacitinib 10 mg BID rispetto a un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (etanercept o adalimumab) in pazienti affetti da artrite reumatoide. Lo studio è un impegno post-autorizzazione volto a valutare il rischio di eventi cardiovascolari con tofacitinib in pazienti di età pari o superiore ai 50 anni che presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, ad esempio attuale fumatore, pressione arteriosa elevata, livelli di colesterolo elevati, diabete mellito, anamnesi di attacco cardiaco, storia familiare di cardiopatia coronarica, artrite reumatoide extra-articolare. Tutti i pazienti sottoposti allo studio presentavano dosi stabili di metotrexato di base.

In data 12 febbraio 2019, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha informato l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) che nello studio A3921133 era stato segnalato un aumento del rischio di embolia polmonare (EP) e di mortalità complessiva. In questa sperimentazione clinica, l'incidenza complessiva di EP è stata 5,96 volte superiore nel braccio dello studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto al braccio con un inibitore del TNF ed è stata circa 3 volte più elevata di quanto osservato in altri studi del programma di sviluppo di tofacitinib. Il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza (DSMB) ha raccomandato di modificare lo studio A3921133 al fine di interrompere il trattamento con tofacitinib 10 mg BID. È da notare che l'Agenzia per gli alimenti e i medicinali degli Stati Uniti (FDA) ha sottoposto la prosecuzione della sperimentazione a condizione che i soggetti assegnati alla dose di 10 mg BID fossero passati alla dose inferiore di 5 mg BID.

Successivamente alle informazioni ricevute dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, alla fine del marzo 2019 è stata diffusa negli Stati membri una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) al fine di informare i medici prescriventi in merito ai dati emersi dallo studio A3921133. Inoltre, l'EMA ha iniziato a valutare l'aumento del rischio di EP e di mortalità complessiva nei pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno e il potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio di Xeljanz in una procedura di segnalazione. Sulla base delle informazioni disponibili e valutate durante la procedura di segnalazione, il PRAC ha concluso che tofacitinib è associato a un rischio di EP dose-dipendente.

Alla luce della gravità della EP e delle incertezze sul meccanismo sottostante, il PRAC ha deciso che è necessario valutare appieno l'impatto di questi risultati sul rapporto rischi/benefici di tofacitinib in tutte le indicazioni e le dosi autorizzate, con una conseguente notifica di deferimento. Alla luce della gravità del rischio, il PRAC ha raccomandato l'introduzione di misure provvisorie durante il riesame. Alla fine del maggio 2019, è stata diffusa una seconda DHPC al fine di informare i medici prescriventi in merito alle suddette misure provvisorie.

Xeljanz contiene tofacitinib che è un inibitore selettivo della famiglia delle chinasi Janus kinase (JAK). Tofacitinib è un inibitore JAK 1, 2 e 3 ed è classificato come farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) da assumere per via orale. L'inibizione di JAK1 e JAK3 attenua la segnalazione di interleuchine (IL2, 4, 7, 9, 15 e 21) e interferoni di tipo I/II, con conseguente modulazione della risposta immunitaria e infiammatoria.

Il 21 marzo 2017, Xeljanz ha ottenuto nell'UE un'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide. Nel giugno 2018, è stato approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica e nel luglio 2018 è stato approvato anche per il trattamento della colite ulcerosa.

Nell'UE, tofacitinib è autorizzato sotto forma di compressa rivestita con film da 5 mg e 10 mg. La dose raccomandata per l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica è di 5 mg due volte al giorno,

mentre per la colite ulcerosa la dose raccomandata è di 10 mg due volte al giorno per le prime 8 settimane e, successivamente, di 5 mg due volte al giorno. Per i pazienti che non raggiungono un adeguato beneficio terapeutico entro la settimana 8, la dose di induzione di 10 mg somministrata due volte al giorno può essere estesa per ulteriori 8 settimane (16 settimane totali), proseguendo con 5 mg due volte al giorno per il mantenimento. La terapia di induzione con tofacitinib deve essere interrotta in tutti i pazienti che non manifestano beneficio terapeutico entro la settimana 16. Per alcuni pazienti, come quelli che non hanno risposto alla precedente terapia con antagonista del TNF, si deve prendere in considerazione la prosecuzione della dose da 10 mg due volte al giorno come mantenimento, al fine di garantire un beneficio terapeutico. I pazienti che manifestano una diminuzione della risposta alla terapia di mantenimento con tofacitinib 5 mg due volte al giorno possono trarre beneficio dal passaggio a tofacitinib 10 mg somministrato due volte al giorno.

### **Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC**

L'efficacia di Xeljanz nelle sue diverse indicazioni approvate è stata precedentemente stabilita e non viene messa in discussione nella presente procedura.

I dati disponibili mostrano che tofacitinib aumenta il rischio di tromboembolia venosa (TEV) [trombosi venosa profonda (TVP) ed EP] nei pazienti affetti da artrite reumatoide e artrite psoriasica, in particolare nei pazienti trattati con tofacitinib 10 mg BID, e soprattutto nei pazienti con fattori di rischio per TEV, nonché fattori di rischio per eventi cardiovascolari. I dati rilevati dai pazienti affetti da colite ulcerosa, sebbene in qualche modo limitati, non indicano un aumento del rischio di TEV in una popolazione che già al basale presenta un aumento del rischio di eventi trombotici. Tuttavia, il rischio di TEV sembra essere più elevato nei pazienti affetti da colite ulcerosa in remissione. Dato che si presume la condivisione di una modalità d'azione comune da parte degli eventi trombotici, i risultati tratti dallo studio sull'artrite reumatoide (A3921133) possono essere estrapolati, con una certa cautela, per altre indicazioni.

Per quanto riguarda la mortalità (tenendo conto dei dati relativi al periodo di somministrazione del farmaco e ai 28 giorni senza farmaco), le analisi ad interim dello studio 1133 indicano un incremento significativo borderline di due volte per la dose bassa di tofacitinib e un incremento significativo di 3 volte per la dose elevata, rispetto al controllo attivo di un TNFi. Ciò è riconducibile in parte a un tasso di mortalità più elevato dovuto a infezioni per tofacitinib. I tassi di mortalità dovuta a eventi cardiaci sono risultati più elevati di circa il doppio per la dose da 10 mg BID rispetto ai controlli attivi (TNFi), il che non è riconducibile a un aumento degli eventi di EP. Da altri studi non risulta un tasso di mortalità più elevato per la dose da 10 mg rispetto a quella da 5 mg.

#### *Artrite reumatoide e artrite psoriasica*

Il PRAC ha concluso che il rischio di eventi trombotici dose-dipendente, sebbene grave e potenzialmente letale, può essere gestito con l'attuazione di adeguate attività di minimizzazione del rischio.

Nello studio 1133, l'entità del rischio di EP è risultata in media modesta per la dose bassa da 5 mg BID (a differenza del braccio con la dose da 10 mg), che è la dose standard per le indicazioni di artrite [tasso di incidenza 0,27 per 100 anni paziente (IC al 95 % 0,12-0,52) rischio additivo 1,8 /1 000 anni paziente]. È da notare che i pazienti affetti da artrite reumatoide costituiscono già una popolazione a rischio di eventi trombotici rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, in presenza di uno o più fattori di rischio per EP/TVP, è dimostrato che il rischio per EP/TVP è aumentato anche per tofacitinib 5 mg BID rispetto all'anti-TNF.

Pertanto, è necessario valutare attentamente il trattamento con tofacitinib, in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per EP/TVP. Di conseguenza, il PRAC ha ritenuto che per l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica è necessario sottolineare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) che la dose raccomandata di 5 mg BID non deve essere superata. Dopo aver consultato gli esperti in una riunione ad hoc, il PRAC è inoltre giunto alla conclusione che la controindicazione provvisoria non è stata ritenuta necessaria. Al contrario, gli esperti sono stati del parere che i pazienti con fattori di rischio noti per TEV possono essere comunque trattati con tofacitinib, a condizione che siano messe in atto adeguate misure di attenuazione dei rischi e che il medico curante adotti un approccio prudente a livello individuale (compresa, ove possibile, la rinuncia alla contraccezione orale e ad altri fattori di rischio per TEV).

Anche l'aumento della mortalità osservato nelle analisi preliminari dello studio 1133 desta preoccupazione. Tuttavia, questo aumento della mortalità non si riflette negli altri studi di estensione continua sull'artrite reumatoide diversi dal 1133 per la dose da 5 mg e 10 mg. In questi studi è stato consentito ai pazienti di passare da una dose all'altra e di fatto il contrasto/la differenza osservato/a è minore. La mortalità è inclusa come esito negli studi PASS attualmente in corso, che nel tempo possono fornire ulteriori informazioni sulla mortalità di tofacitinib 5 mg rispetto ad altri trattamenti.

Rispetto a un anti-TNF, le cause di decesso più frequenti, in riferimento alla dose da 5 mg, sono state infezioni gravi, mentre per il dosaggio da 10 mg sono state i decessi cardiovascolari. Nel RCP è stato introdotto un enunciato al fine di sottolineare ulteriormente che il dosaggio di 10 mg non deve essere utilizzato per artrite reumatoide e artrite psoriasica.

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di valutare la possibilità di identificare i pazienti a maggior rischio di decesso durante il trattamento con tofacitinib. Sebbene non sia stato possibile identificare chiari fattori di rischio, per i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni il rischio di mortalità è aumentato. Tale aumento è stato maggiore per tofacitinib rispetto all'anti-TNF ed era principalmente attribuibile a infezioni gravi. Nel RCP è stata inclusa un'avvertenza, sottolineando che nei pazienti di età superiore ai 65 anni tofacitinib deve essere preso in considerazione esclusivamente nel caso in cui non siano disponibili trattamenti alternativi adeguati e, di conseguenza, è stato modificato il materiale informativo.

Come menzionato in precedenza, sebbene il rischio di EP e la mortalità siano considerati molto gravi, il PRAC ha concluso che tale rischio può essere gestito in modo appropriato grazie all'inclusione di avvertenze per i pazienti a maggior rischio di eventi trombotici.

#### *Colite ulcerosa*

La malattia infiammatoria intestinale in quanto tale è associata a un aumento del rischio di TEV pari circa al doppio [rischio relativo 2,20 (IC al 95 % 1,83-2,65)] rispetto a una popolazione generale senza malattia infiammatoria intestinale<sup>3</sup>. Inoltre, nei pazienti affetti da colite ulcerosa la TEV è associata a notevole morbilità e mortalità con tassi di decesso per EP più elevati nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale rispetto alla popolazione generale<sup>1,2</sup>.

Negli studi A3921094 e A3921095 non sono state osservate né EP né TVP in seguito al trattamento di induzione con tofacitinib 10 mg BID nei pazienti affetti da colite ulcerosa da moderatamente a gravemente attiva. Tuttavia, nei pazienti con colite ulcerosa in remissione sono state osservate EP

---

<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.

con eventi trombo-embolici venosi (n = 4 su 1 157) e TVP (n = 1 su 1 157) in seguito a un trattamento prolungato (ovvero da 217 a 1 149 giorni) con tofacitinib 10 mg BID. Tutti i rispettivi pazienti presentavano uno o più fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Nonostante il numero limitato di casi di TEV osservati tra i pazienti affetti da colite ulcerosa trattati con tofacitinib, è stato notato che tutti i casi di TEV si sono verificati durante il trattamento di mantenimento con tofacitinib alla dose di 10 mg BID, laddove nessun caso di TEV è stato osservato durante il trattamento di induzione con tofacitinib alla stessa dose. Questi risultati mostrano che nei pazienti affetti da colite ulcerosa l'attività della malattia può essere rilevante per quanto riguarda la valutazione del rischio di TEV. Nei pazienti con colite ulcerosa attiva, tofacitinib può ridurre il rischio assoluto di TEV grazie alle sue proprietà antinfiammatorie. Per la (quasi) assenza di infiammazione nei pazienti affetti da colite ulcerosa in remissione, le proprietà antinfiammatorie di tofacitinib non compensano il suo potenziale trombogenico. Questo spiegherebbe il motivo per cui sono stati osservati tutti i casi di TEV durante il trattamento di mantenimento con tofacitinib per colite ulcerosa in remissione.

Nonostante i dati limitati sul rischio di TEV durante il trattamento di mantenimento con tofacitinib per colite ulcerosa rispetto ad artrite reumatoide, è plausibile che tofacitinib possa aumentare il rischio di TEV nei pazienti affetti da colite ulcerosa, come è stato mostrato nei pazienti affetti da artrite reumatoide, in quanto è improbabile che il profilo di sicurezza dello stesso principio attivo, tofacitinib, sia sostanzialmente diverso per indicazioni diverse. Pertanto, le avvertenze di cui sopra sono rilevanti anche in questa indicazione.

Nei pazienti che sono a maggior rischio di eventi tromboembolici venosi (per es. obesità, età avanzata, anamnesi di TEV) non è raccomandato il trattamento di mantenimento con tofacitinib 10 mg nei soggetti affetti da colite ulcerosa che presentano fattori di rischio noti per TEV, a meno che non sia disponibile alcun trattamento alternativo adeguato. Di conseguenza è stata inserita un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). In questi pazienti un ulteriore trattamento con la dose da 10 mg deve essere il più breve possibile.

In sintesi, i dati disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive riguardo al rischio di TEV nei pazienti affetti da colite ulcerosa trattati con tofacitinib rispetto ai pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con tofacitinib. Tuttavia, durante il trattamento con tofacitinib nei pazienti affetti da artrite reumatoide è stato dimostrato un aumento dose-dipendente di TEV e di gravi infezioni. È plausibile che effetti simili possano verificarsi nei pazienti affetti da colite ulcerosa. Il rischio di TEV correlato a tofacitinib sembra essere più elevato nei pazienti privi di malattia attiva, ovvero con malattia in remissione. Non è noto in che misura le osservazioni relative al rischio di TEV nei pazienti affetti da artrite reumatoide, rilevate nello studio 1113, possano essere estrapolate per i pazienti affetti da colite ulcerosa. Nondimeno, il rapporto rischi/benefici di tofacitinib nel trattamento della colite ulcerosa rimane positivo. Nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV, il trattamento con tofacitinib deve essere usato con cautela, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio. Inoltre, il trattamento di mantenimento con tofacitinib 10 mg BID deve essere prescritto per la durata più breve possibile, sulla base di un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi nei singoli pazienti.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerando che:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Xeljanz (tofacitinib).

- Il PRAC ha tenuto conto dell'insieme dei dati presentati durante il deferimento in relazione al rischio di TEV e di mortalità complessiva, comprese le risposte presentate per iscritto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché l'esito di una consultazione con una riunione di un gruppo di esperti ad hoc.
- Il PRAC è giunto alla conclusione che tofacitinib è associato a un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi, sia per la TVP sia per l'EP, specialmente in pazienti con fattori di rischio per TEV. Inoltre, il PRAC ha dedotto che il rischio di eventi di TEV dipende dalla dose.
- Il PRAC ha concluso che, sebbene i dati per i pazienti affetti da colite ulcerosa e artrite psoriasica siano limitati, i risultati dello studio A3921133 condotto su pazienti con artrite reumatoide sono pertinenti per le altre indicazioni.
- Sulla base delle analisi ad interim dello studio A3921133, il PRAC ha inoltre concluso che esiste un rischio potenziale di aumento della mortalità. Ciò è riconducibile in parte a un tasso di mortalità più elevato dovuto a infezioni gravi per tofacitinib. Quanto sopra è risultato particolarmente evidente per i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e pertanto tofacitinib deve essere preso in considerazione in questi pazienti esclusivamente nel caso in cui non sia disponibile alcun trattamento alternativo adeguato.
- Per ridurre al minimo questi rischi, il PRAC ha raccomandato di introdurre nelle informazioni sul prodotto avvertenze riguardanti l'aumento del rischio di TEV osservato nei pazienti che avevano assunto tofacitinib, in particolare per i pazienti con fattori di rischio noti per TEV. Il PRAC ha inoltre raccomandato che il trattamento con tofacitinib venga interrotto nei pazienti con TEV sospetta.
- In aggiunta, il PRAC ha introdotto un'avvertenza secondo cui tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento non è raccomandato nei pazienti affetti da colite ulcerosa che presentano fattori di rischio noti per TEV, a meno che non sia disponibile alcun trattamento alternativo adeguato. Sono stati altresì aggiunti chiarimenti in merito alla posologia, in particolare per i pazienti affetti da colite ulcerosa in terapia di mantenimento.
- Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato un aggiornamento del materiale informativo.
- Il PRAC ha inoltre convenuto su una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica di distribuzione.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per Xeljanz (tofacitinib), fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le altre attività di minimizzazione del rischio.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Xeljanz (tofacitinib).

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.