

**Anness IV**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-istudju A3921133 huwa studju kliniku b'tikketta miftuħa li għadu għaddej li jevalwa s-sigurtà ta' tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum (BID) u ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' inibitur tal-fattur tan-nekrozi tumorali (etanercept jew adalimumab) f'pazjenti bl-artrite reumatika (RA). L-istudju huwa impenn wara l-awtorizzazzjoni maħsub biex jivvaluta r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari b'tofacitinib f'pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar li għandhom tal-anqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wieħed, eż. bħalissa jpejjep, pressjoni tad-demem għolja, livelli għoljin ta' kolesterol, dijabete mellitus, storja ta' attakk tal-qalb, storja fil-familja ta' mard koronarju tal-qalb, marda RA extra-artikulari. Il-pazjenti kollha daħlu fl-istudju fuq doži stabbli ta' methotrexate ta' sfond.

Fit-12 ta' Frar 2019, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) informa lill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini (EMA) li fl-Istudju A3921133 għie rrapportat riskju akbar ta' emboliżmu pulmonari (PE) u ta' mortalità ġenerali. F'din il-prova klinika, l-inċidenza globali ta' PE kienet ta' 5.96 darba oghla fil-fergħa tal-istudju ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-fergħa tal-inibitur tat-TNF, u madwar 3 darbiet oghla minn tofacitinib fi studji oħra fil-programm ta' żvilupp kliniku ta' tofacitinib. Il-Bord ta' Monitoraġġ tas-Sikurezza tad-Data (DSMB) irrakkomanda li l-Istudju A3921133 jiġi modifikat biex titwaqqaf il-kura b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum. Ta' min jinnota li, l-FDA ssoġġettat it-tkompjija tal-prova għall-kundizzjoni li s-suġġetti assenjati għad-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum jinqalbu għad-doża aktar baxxa ta' 5 mg darbtejn kuljum.

Wara l-informazzjoni li waslet mill-MAH, fl-aħħar ta' Marzu 2019, fl-Istati Membri għiet iċċirkolata komunikazzjoni diretta lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (DHPC) biex tinforma lill-preskriventi dwar id-data li ħarġet mill-istudju A3921133. Barra minn hekk, l-EMA bdiet tivvaluta r-riskju akbar ta' PE u ta' mortalità ġenerali f'pazjenti li kienu qed jingħataw kura b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u l-impatt potenzjali tiegħu fuq l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Xeljanz fi proċedura ta' sinjalar. Abbażi tal-informazzjoni disponibbli u vvalutata matul il-proċedura ta' sinjalar, il-PRAC ikkonkluda li tofacitinib huwa assoċjat ma' riskju ta' PE dipendenti fuq id-doża.

Fid-dawl tal-gravità ta' PE u l-inċertezzi dwar il-mekkaniżmu sottostanti, il-PRAC iddeċieda li l-impatt ta' dawn is-sejbiet fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' tofacitinib fl-indikazzjonijiet u fid-doži awtorizzati kollha għandu jiġi vvalutat bis-sħiħ u jwassal għal notifika ta' riferiment. Fid-dawl tal-gravità tar-riskju, il-PRAC irrakkomanda l-introduzzjoni ta' miżuri proviżorji waqt li r-reviżjoni kienet għadha għaddejja. Fl-aħħar ta' Mejju 2019 għiet iċċirkolata t-tieni DHPC biex tinforma lill-preskriventi dwar dawn il-miżuri proviżorji.

Xeljanz fih tofacitinib li huwa inibitur selettiv tal-familja tal-kinazi tal-Janus kinase (JAK). Tofacitinib huwa inibitur ta' JAK 1, 2 u 3 u huwa klassifikat bħala medicina antireumatika orali li timmodifika l-marda (DMARD). L-inibizzjoni ta' JAK1 u ta' JAK3 tattenwa s-sinjalar ta' interleukini (IL2, 4, 7, 9, 15 u 21) u ta' interferoni tat-tip I/II, li jirriżulta fil-modulazzjoni tar-rispons immuni u infjammatorju.

Fl-UE, Xeljanz ingħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fil-21 ta' Marzu 2017, għall-kura tal-artrite reumatika (RA). F'Ġunju 2018, għie approvat għall-kura ta' artrite psorjatika (PsA), u f'Lulju 2018, għie approvat ukoll għall-kura ta' kolite ulċerattiva (UC).

Fl-UE, tofacitinib huwa awtorizzat bħala pillola miksija b'rita ta' 5 mg u ta' 10 mg. Id-doża rakkomandata għal RA u PsA hija ta' 5 mg darbtejn kuljum, u għal UC, id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 8 ġimgħat imbagħad 5 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti li ma jiksbox benefiċċju terapewtiku adegwat sat- 8 ġimgħa, id-doża ta' induzzjoni ta' 10 mg darbtejn kuljum tista' tiġi estiża għal 8 ġimgħat addizzjonali (total ta' 16-il ġimgħa), segwita minn

5 mg darbtejn kuljum għall-manutenzjoni. It-terapija ta' induzzjoni b'tofacitinib għandha titwaqqaf fi kwalunkwe pazjent li ma juri l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku sas-16-il gimgħa. Għal xi pazjenti, b'hal dawk li fuqhom terapija preċedenti b'antagonist tal-fattur tan-nekrozi tumorali ma tkunx hadmet, għandu jiġi kkunsidrat li titkompli d-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum għall-manutenzjoni sabiex jinżamm il-benefiċċju terapewtiku. Pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons fuq terapija ta' manutenzjoni b'tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jistgħu jibbenefikaw minn żieda għal tofacitinib 10 mg mogħti darbtejn kuljum.

### **Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC**

L-effikaċja ta' Xeljanz fl-indikazzjonijiet differenti approvati tiegħu giet stabbilita qabel u mhux qed tiġi kkontestata fil-proċedura attwali.

Id-data disponibbli turi li tofacitinib iżid ir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż (DVT u PE) f'pazjenti b'RA u bi PsA, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, u speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal tromboemboliżmu venuż, kif ukoll b'fatturi ta' riskju għal avvenimenti kardjovaskulari. Data minn pazjenti li jbatu minn UC għalkemm kemxejn limitata ma tindikax riskju akbar ta' VTE f'popolazzjoni diġà f'riskju bażi akbar ta' avvenimenti trombotiċi. Madankollu, ir-riskju ta' VTE jidher li huwa ogħla f'pazjenti b'UC f'remissjoni. Peress li huwa preżunt li avvenimenti trombotiċi għandhom modalità ta' azzjoni simili, ir-riżultati miksuba mill-istudju fuq RA (A3921133) jistgħu - b'ċerta kawtela — jiġu estrapolati għal indikazzjonijiet oħra.

Fir-rigward tal-mortalità (meta wiehed iqis id-data relatata mat-teħid tal-medicina u d-data relatata mat-28 jum mingħajr it-teħid tal-medicina), l-analiżi interim tal-Istudju 1133 tindika żieda borderline sinifikanti doppja għad-doża baxxa ta' tofacitinib, u żieda sinifikanti ta' tlett darbiet għad-doża għolja, meta mqabbel mal-kontroll attiv tat-TNFi. Dan kien parzjalment ikkawżat minn rata akbar ta' mortalità dovuta għal infezzjonijiet għal tofacitinib. Ir-rati ta' mortalità min'habba avvenimenti kardijaċi kienu madwar darbtejn ogħla għad-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-komparaturi (TNFi), li ma jistgħux jiġu spjegati minn żieda fl-avvenimenti PE. Studji oħra ma jindikawx rata ogħla ta' mortalità għad-doża ta' 10 mg meta mqabbla ma' dik ta' 5 mg.

#### *Artrite reumatika u artrite psorjatika*

Il-PRAC ikkonkluda li r-riskju ta' avvenimenti trombotiċi dipendenti fuq id-doża, għalkemm serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja, jista' jiġi ġestit bl-implimentazzjoni ta' miżuri xierqa tal-imminimizzar tar-riskju.

Fl-Istudju 1133, id-daqs tar-riskju ta' emboliżmu pulmonari kien b'hal medja modest għad-doża baxxa ta' 5 mg darbtejn kuljum (b'kuntrast mal-fergħa tad-doża ta' 10 mg), li hija d-doża standard għal indikazzjonijiet ta' artrite (rata ta' incidenza ta' 0.27 għal kull 100 sena tal-pazjent (CI ta' 95 % ta' 0.12–0.52) riskju addizzjonali ta' 1.8/1000 PY). Ta min jinnota li pazjenti b'RA huma diġà popolazzjoni f'riskju għal avvenimenti trombotiċi meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Madankollu, fil-preżenza ta' fattur ta' riskju wiehed jew aktar għal PE/DVT, hemm evidenza wkoll għal riskju akbar ta' PE/DVT għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' terapija kontra t-TNF.

Għalhekk, il-kura b'tofacitinib, f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali għal PE/DVT, għandha tiġi vvalutata bir-reqqa. Għalhekk il-PRAC qies li fl-SmPC għandu jiġi enfasizzat li d-doża rakkomandata ta' 5 mg darbtejn kuljum ma għandhiex tinqabeż fil-każ ta' RA u ta' PsA. Wara konsultazzjoni mal-esperti waqt laqgħa ad-hoc, il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-kontraindikazzjoni proviżorja ma kinitx meqjusa meħtieġa. Minflok, l-esperti kienu tal-fehma li pazjenti b'fatturi ta'

riskju magħrufa għal VTE xorta waħda jistgħu jingħataw kura b'tofacitinib dment li jiġu stabbiliti miżuri xierqa ta' mitigazzjoni tar-riskju u jittiehed approċċ kawt individwali mit-tabib li jkun qed jagħti l-kura (inkluż li tiġi evitata kontraċezzjoni orali u fatturi oħra ta' riskju għal VTE fejn possibbli).

Iż-żieda osservata fil-mortalità fl-analiżi preliminari tal-Istudju 1133 hija wkoll ta' tħassib. Madankollu, iż-żieda fil-mortalità mhijiex riflessa fl-istudji ta' estensjoni fit-tul l-oħra mhux 1133 fuq RA għad-doża ta' 5 mg u ta' 10 mg. F'dawk l-istudji l-pazjenti tħallew jaqilbu u għalhekk il-kuntrast/differenza osservata hija iżgħar. Il-mortalità hija inkluża bħala eżitu fl-istudji PASS eżistenti li għaddejnin, li maż-żmien jistgħu jipprovdu aktar informazzjoni dwar il-mortalità ta' tofacitinib ta' 5 mg meta mqabbel ma' kuri oħra.

L-aktar kawzi frekwenti ta' mwiet għad-doża ta' 5 mg, meta mqabbla ma' terapija kontra t-TNF, kienu infezzjonijiet serji, filwaqt li għad-doża ta' 10 mg dawn kienu mwiet kardjovaskolari. Iddaħħlet dikjarazzjoni fl-SmPC sabiex jiġi enfasizzat ukoll li d-doża ta' 10 mg ma għandhiex tintuża għal RA u għal PsA.

Il-MAH intalab jivvaluta jekk il-pazjenti f'riskju akbar ta' mewt waqt il-kura b'tofacitinib jistgħux jiġu identifikati. Ghalkemm ma setgħux jiġu identifikati fatturi ta' riskju ċari, ir-riskju ta' mortalità jiżdied għal pazjenti ta' bejn wiehed u ieħor 65 sena u aktar. Din iż-żieda kienet ogħla għal tofacitinib meta mqabbel ma' terapija kontra t-TNF, u kienet prinċipalment attribwibbli għal infezzjonijiet serji. Fl-SmPC giet inkluża twissija li tenfasizza li tofacitinib għandu jiġi kkunsidrat biss f'pazjenti ta' aktar minn 65 sena jekk ma jkun hemm l-ebda kura alternattiva xierqa disponibbli u l-materjal edukattiv ġie emendat skont dan.

Kif imsemmi hawn fuq, għalkemm ir-riskju ta' PE u ta' mortalità huwa meqjus bħala serju ħafna, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju jista' jiġi ġestit sew bl-inklużjoni ta' twissijiet għal pazjenti f'riskju akbar għal avvenimenti trombotiċi.

#### *Kolite ulċerattiva*

Minnu nnifsu l-mard infjammatorju tal-musrana huwa assoċjat ma' riskju ta' madwar id-doppju [riskju relattiv ta' 2.20 (CI ta' 95 % ta' 1.83–2.65)] ta' VTE meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali mingħajr mard infjammatorju tal-musrana<sup>3</sup>. Barra minn hekk, VTE f'pazjenti b'UC huwa assoċjat ma' morbidità u ma' mortalità konsiderevoli b'rati ogħla ta' mwiet minn emboliżmu pulmonari f'pazjenti b'IBD milli fil-popolazzjoni ġenerali<sup>1,2</sup>.

La PE u lanqas DVT ma ġew osservati waqt kura ta' induzzjoni b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum fl-istudji A3921094 u A3921095 f'pazjenti b'UC ta' bejn moderata u severament attiva. Madankollu, l-avvenimenti tromboemboliċi venuzi PE (n= 4 minn 1157) u DVT (n= 1 minn 1157) ġew osservati wara kura fit-tul (jiġifieri bejn 217 u 1149 jum) b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'pazjenti b'UC f'remissjoni. Il-pazjenti rispettivi kollha kellhom fattur ta' riskju wiehed jew aktar għal mard kardjovaskulari. Minkejja l-għadd limitat ta' każijiet ta' VTE osservati fost pazjenti b'UC li kienu qed jingħataw kura b'tofacitinib, qed jiġi nnotat li l-każijiet kollha ta' VTE seħħew matul kura ta' manutenzjoni b'tofacitinib f'doża ta' tofacitinib ta' 10 mg darbtejn kuljum, filwaqt li ma ġie osservat l-ebda każ ta' VTE waqt kura ta' induzzjoni b'tofacitinib fl-istess doża. Dawn ir-riżultati juru li l-attività tal-marda tista' tkun ta' rilevanza fir-rigward tal-valutazzjoni tar-riskju ta' VTE f'pazjenti b'UC. Tofacitinib jista' jnaqqas ir-riskju assolut ta' VTE f'pazjenti b'UC attiva bis-saħħa

<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.

tal-karatteristiċi antiinfjammatorji tiegħu. Minhabba (l-kważi) nuqqas ta' infjammazzjoni f'pazjenti b'UC f'remissjoni, il-karatteristiċi antiinfjammatorji ta' tofacitinib mhumiex se jikkumpensaw għall-potenzjal tromboġeniku tiegħu. Dan jispjega għaliex il-każijiet kollha ta' VTE ġew osservati waqt kura ta' manutenzjoni b'tofacitinib għal UC f'remissjoni.

Minkejja d-data limitata dwar ir-riskju ta' VTE waqt il-kura ta' manutenzjoni b'tofacitinib għal UC meta mqabbel ma' RA, huwa plawżibbli li tofacitinib jista' jżid ir-riskju ta' VTE f'pazjenti b'UC kif intwera f'pazjenti b'RA, peress li huwa improbabbli li l-profil tas-sigurtà tas-sustanza attiva tofacitinib fih innifsu huwa sostanzjalment differenti għal indikazzjonijiet differenti. Għalhekk, it-twissijiet imsemmija hawn fuq huma rilevanti wkoll f'din l-indikazzjoni.

F'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' avvenimenti tromboemboliċi venużi (eż. obeżità, età avanzata, storja ta' VTE) il-kura ta' manutenzjoni b'tofacitinib 10 mg mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'UC b'fatturi ta' riskju magħrufa ta' VTE, hlief jekk ma jkunx hemm kura alternattiva xierqa disponibbli. Ġiet inkluża twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq. F'dawn il-pazjenti, kura addizzjonali bid-doża ta' 10 mg għandha tkun għall-iqsar żmien possibbli.

Fil-qosor, id-data disponibbli ma tippermettix li jingħidbu konklużjonijiet definittivi fir-rigward tar-riskju ta' VTE f'pazjenti b'UC li jingħataw kura b'tofacitinib meta mqabbla ma' pazjenti b'RA li jingħataw kura b'tofacitinib. Madankollu, f'pazjenti b'RA ntweriet zieda dipendenti fuq id-doża ta' VTEs u ta' infezzjonijiet serji waqt kura b'tofacitinib. Huwa plawżibbli li effetti simili jistgħu jsejnhu f'pazjenti b'UC. Ir-riskju ta' VTE relatat ma' tofacitinib jidher li huwa ogħla f'pazjenti bl-ebda mard attiv, jiġifieri mard f'remissjoni. Mhuwiex magħruf sa liema punt l-osservazzjonijiet fir-rigward tar-riskju ta' VTE f'pazjenti b'RA osservati fl-istudju 1113 jistgħu jiġu estrapolati għal pazjenti b'UC. Madankollu, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' tofacitinib fil-kura ta' UC jibqa' pożittiv. F'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal VTE, il-kura b'tofacitinib għandha tintuża b'kawtela irrispettivament mill-indikazzjoni u mid-dożaġġ. Barra minn hekk, il-kura ta' manutenzjoni b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum għandha tiġi preskritta għall-iqsar żmien possibbli abbażi ta' valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u tar-riskji ta' pazjenti individwali.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data ta' farmakoviġilanza għal Xeljanz (tofacitinib).
- Il-PRAC qies it-totalità tad-data pprezentata matul ir-riferiment fir-rigward tar-riskju ta' tromboemboliżmu venuż u ta' mortalità ġenerali, inkluż it-tweġibiet ipprezentati bil-miktub mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kif ukoll l-eżitu ta' laqgħa ta' konsultazzjoni ma' grupp ta' esperti Ad-hoc.
- Il-PRAC ikkonkluda li tofacitinib huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' avvenimenti tromboemboliċi venużi (VTE), kemm għal trombozi venuża profonda kif ukoll għal emboliżmu pulmonari, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal tromboemboliżmu venuż. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li r-riskju ta' avvenimenti ta' tromboemboliżmu venuż huwa dipendenti fuq id-doża.
- Il-PRAC ikkonkluda li għalkemm id-data għal pazjenti b'kolite ulċerattiva u b'artrite psorjatika hija limitata, ir-riżultati mill-istudju A3921133 fuq pazjenti b'artrite reumatika huma rilevanti għall-indikazzjonijiet l-oħra.

- Abbażi tal-analiżi interim tal-Istudju A3921133, il-PRAC ikkonkluda wkoll li hemm riskju potenzjali fir-rigward ta' mortalità akbar. Dan kien parzjalment determinat minħabba rata akbar ta' mortalità dovuta għal infezzjonijiet serji għal tofacitinib. Dan kien partikolarment evidenti għal pazjenti ta' aktar minn 65 sena u għalhekk tofacitinib għandu jiġi kkunsidrat biss f'dawn il-pazjenti jekk ma jkunx hemm kura alternattiva xierqa disponibbli.
- Sabiex jiġu minimizzati dawn ir-riskji, il-PRAC irrakkomanda li fl-informazzjoni dwar il-prodott jiġu introdotti twissijiet dwar ir-riskju akbar ta' VTE osservat f'pazjenti li jkunu qed jieħdu tofacitinib speċjalment għal pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal VTE. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-kura b'tofacitinib titwaqqaf f'pazjenti b'suspett ta' VTE.
- Barra minn hekk, il-PRAC introduċa twissija li tgħid li tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum għall-kura ta' manutenzjoni mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'UC b'fatturi ta' riskju magħrufa għal VTE, ħlief jekk ma jkunx hemm kura alternattiva xierqa disponibbli. Żdiedu wkoll kjarifiki dwar il-pożoloġija, b'mod partikolari għal pazjenti b'UC fuq kura ta' manutenzjoni.
- Il-PRAC irrakkomanda li l-materjal edukattiv jiġi aġġornat bix-xieraq.
- Il-PRAC qabel ukoll dwar komunikazzjoni diretta lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, flimkien mal-iskedi ta' żmien għat-tqassim tagħha.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xeljanz (tofacitinib) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi miftiehma fl-informazzjoni dwar il-prodott u l-miżuri addizzjonali tal-imminimizzar tar-riskju.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Xeljanz (tofacitinib).

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.