

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'étude A3921133 est une étude clinique en ouvert en cours qui évalue l'innocuité du tofacitinib à une dose de 5 mg deux fois par jour et celle du tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour par rapport à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (étanercept ou adalimumab) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). L'étude est un engagement post-autorisation visant à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires associés au tofacitinib chez les patients âgés de 50 ans ou plus qui présentent au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, p. ex. les patients fumeurs, les patients présentant une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, un diabète, des antécédents de crise cardiaque, des antécédents familiaux de cardiopathie coronarienne ou encore une PR extra-articulaire. Tous les patients ont débuté l'étude avec un traitement de fond par méthotrexate à des doses stables.

Le 12 février 2019, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a informé l'Agence européenne des médicaments (EMA) qu'un risque accru d'embolie pulmonaire (EP) et de mortalité globale a été signalé dans l'étude A3921133. Dans cet essai clinique, l'incidence globale d'une EP était 5,96 fois plus élevée dans le groupe recevant une dose de 10 mg de tofacitinib deux fois par jour que dans le groupe recevant un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), et environ 3 fois plus élevée que dans les groupes recevant du tofacitinib des autres études du programme de développement pour le tofacitinib. Le comité de surveillance indépendant (CSI) a recommandé de modifier l'étude A3921133 pour interrompre le traitement par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour. Il est à noter que la FDA a soumis la poursuite de l'essai à la condition que les sujets assignés à la dose de 10 mg deux fois par jour reçoivent la dose inférieure de 5 mg deux fois par jour.

Suite aux informations transmises par le TAMM, une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) a été diffusée au sein des États membres fin mars 2019 afin d'informer les prescripteurs des données issues de l'étude A3921133. En outre, l'EMA a commencé à évaluer le risque accru d'EP et de mortalité globale chez les patients traités par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour et son impact potentiel sur l'autorisation de mise sur le marché de Xeljanz dans une procédure de signal. En se basant sur les informations disponibles et évaluées pendant la procédure de signal, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a conclu que le tofacitinib est associé à un risque d'EP lié aux doses du traitement.

Compte tenu de la gravité de l'EP et des incertitudes quant au mécanisme sous-jacent, le PRAC a décidé que l'incidence de ces résultats sur le rapport bénéfice/risque du tofacitinib dans toutes les indications et doses autorisées devrait être entièrement évaluée et faire l'objet d'une notification de saisine. Compte tenu de la gravité du risque, le PRAC a recommandé l'introduction de mesures provisoires pendant la durée de l'examen. Une seconde DHPC a été diffusée fin mai 2019 pour informer les prescripteurs de ces mesures provisoires.

Xeljanz contient du tofacitinib, un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK). Le tofacitinib est un inhibiteur des Janus kinases 1, 2 et 3 et est classé comme médicament oral antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). L'inhibition des JAK 1 et JAK 3 atténue la signalisation des interleukines (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21) et des interférons de type I/II, ce qui entraîne une modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

Dans l'UE, Xeljanz a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 21 mars 2017, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). En juin 2018, il a été approuvé pour le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) et, en juillet 2018, il a également été approuvé pour le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH).

Dans l'UE, le tofacitinib est autorisé sous la forme de comprimés pelliculés de 5 mg et 10 mg. La dose recommandée pour la PR et le RP est de 5 mg deux fois par jour, et pour la RCH, la dose recommandée est de 10 mg deux fois par jour pendant les 8 premières semaines, puis de 5 mg deux fois par jour. Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat après 8 semaines de traitement, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) puis une dose de 5 mg sera administrée deux fois par jour en traitement d'entretien. Le traitement d'induction par tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après 16 semaines de traitement. Pour certains patients, comme ceux chez qui un traitement antérieur par un antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF) a échoué, il faut envisager la poursuite de l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien afin de conserver le bénéfice thérapeutique. Les patients présentant une diminution de la réponse sous traitement d'entretien par tofacitinib 5 mg deux fois par jour peuvent bénéficier d'une augmentation posologique en administrant du tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

L'efficacité de Xeljanz dans ses différentes indications approuvées a déjà été établie et n'est pas remise en question dans la présente procédure.

Les données disponibles montrent que le tofacitinib augmente le risque de thromboembolie veineuse (TVP et EP) chez les patients souffrant de PR et de RP, en particulier chez les patients traités par 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, et surtout chez les patients présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse ainsi que des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires. Les données sur les patients atteints de RCH, bien que limitées, n'indiquent pas un risque accru de TEV dans une population qui, au départ, présente déjà un risque accru d'événements thrombotiques. Cependant, le risque de TEV semble être plus élevé chez les patients atteints de RCH en rémission. Comme on suppose que les événements thrombotiques ont un mode d'action commun, les résultats de l'étude sur la PR (A3921133) peuvent – avec une certaine prudence – être extrapolés à d'autres indications.

En ce qui concerne la mortalité (en tenant compte des données avec prise du médicament et des données sur 28 jours sans prise du médicament), les analyses provisoires de l'étude 1133 indiquent une augmentation marginale significative deux fois plus élevée pour la dose faible de tofacitinib, et trois fois plus importante pour la dose élevée, par rapport au bras contrôle actif TNFi. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé imputable aux infections survenues au cours du traitement par tofacitinib. Les taux de mortalité dus aux événements cardiaques étaient environ deux fois plus élevés pour la dose de 10 mg deux fois par jour que chez les patients du bras contrôle actif (TNFi), ce qui ne peut s'expliquer par une augmentation des événements d'EP. D'autres études ne révèlent pas un taux de mortalité plus élevé pour la dose de 10 mg que pour la dose de 5 mg.

Polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique

Le PRAC a conclu que le risque d'événements thrombotiques liés aux doses du traitement, bien qu'ils soient graves et potentiellement mortels, peut être géré par la mise en œuvre de mesures de réduction des risques appropriées.

Dans l'étude 1133, l'ampleur du risque d'embolie pulmonaire était en moyenne modeste pour la faible dose de 5 mg deux fois par jour (par opposition au bras recevant la dose de 10 mg), qui est

la dose standard pour les indications d'arthrite [taux d'incidence de 0,27 par 100 patients-années (IC de 95 %: 0,12-0,52) risque additif 1,8/1000 patients-années]. Il est à noter que les patients atteints de PR sont déjà une population présentant des facteurs de risques d'événements thrombotiques par rapport à la population générale. Cependant, en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque d'EP/TVP, il apparaît que le risque d'EP/TVP est également plus élevé pour le tofacitinib à la dose de 5 mg deux fois par jour que pour l'anti-TNF.

Par conséquent, le traitement par tofacitinib, chez les patients présentant des facteurs de risques supplémentaires d'EP/TVP, doit être évalué avec soin. C'est pourquoi le PRAC a estimé qu'il convient de souligner dans le RCP que la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour ne doit pas être dépassée pour la PR et la RP. Après consultation avec des experts au cours d'une réunion ad hoc, le PRAC a également conclu que la contre-indication provisoire n'était pas jugée nécessaire. Les experts étaient plutôt d'avis que les patients présentant des facteurs de risque connus de TEV pouvaient encore être traités par tofacitinib à condition que des mesures d'atténuation des risques appropriées soient mises en place et que le médecin traitant adopte une approche individuelle prudente (y compris éviter la prise d'une contraception orale et éviter d'autres facteurs de risques de TEV le cas échéant).

L'accroissement de la mortalité observé dans les analyses préliminaires de l'étude 1133 est également préoccupant. Cependant, l'accroissement de la mortalité n'est pas reflété dans les études de prolongation à long terme sur la PR autres que l'étude 1133 pour les doses de 5 mg et 10 mg. Les patients étaient autorisés à passer d'une étude à l'autre et, par conséquent, le contraste/la différence observée est plus faible. La mortalité fait partie des résultats des études PASS en cours, qui pourraient, avec le temps, fournir de plus amples informations sur la mortalité associée à la dose de 5 mg de tofacitinib par rapport aux autres traitements.

Les causes de décès les plus fréquentes pour la dose de 5 mg, comparativement aux anti-TNF, étaient les infections graves, tandis que les décès d'origine cardiovasculaire étaient les plus fréquents pour la dose de 10 mg. Une déclaration a été introduite dans le RCP afin de souligner que la dose de 10 mg ne doit pas être utilisée pour le traitement de la PR et de la RP.

Il a été demandé au TAMM d'évaluer s'il était possible d'identifier les patients présentant un risque accru de décès pendant le traitement par tofacitinib. Bien qu'il n'ait pas été possible d'identifier des facteurs de risque clairs, le risque de mortalité augmente chez les patients âgés d'environ 65 ans et plus. Cette augmentation était supérieure pour le tofacitinib par rapport aux anti-TNF, et était principalement imputable à de graves infections. Une mise en garde a été incluse dans le RCP, laquelle souligne le fait que le tofacitinib ne doit être envisagé que chez les patients de plus de 65 ans s'il n'existe aucun autre traitement approprié et que le matériel pédagogique a été modifié en conséquence.

Comme susmentionné, bien que le risque d'EP et de mortalité soit considéré comme très grave, le PRAC a conclu que le risque peut être géré de façon appropriée en incluant des mises en garde pour les patients présentant un risque accru d'événements thrombotiques.

Rectocolite hémorragique

La maladie intestinale inflammatoire elle-même est associée à un risque environ deux fois plus élevé [risque relatif de 2,20 (IC de 95 %: 1,83-2,65)] de TEV que dans une population générale sans maladie intestinale inflammatoire³. De plus, la TEV chez les patients atteints de RCH est associée à une morbidité et mortalité considérables avec des taux plus élevés de décès dus à une

embolie pulmonaire chez les patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire que dans la population générale^{1,2}.

Ni l'EP ni la TVP n'ont été observées lors du traitement d'induction par tofacitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour dans les études A3921094 et A3921095 chez les patients présentant une RCH modérément à sévèrement active. Cependant, des événements thromboemboliques veineux, EP (n = 4 sur 1 157) et TVP (n = 1 sur 1 157), ont été observés lors d'un traitement prolongé (c.-à-d. de 217 à 1 149 jours) par tofacitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH en rémission. Tous les patients respectifs présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Malgré le nombre limité de cas de TEV observés parmi les patients souffrant de RCH traités par tofacitinib, il a été noté que tous les cas de TEV étaient survenus pendant le traitement d'entretien par tofacitinib à des doses de tofacitinib de 10 mg deux fois par jour, alors qu'aucun cas de TEV n'a été observé pendant le traitement d'induction par tofacitinib à la même dose. Ces résultats montrent que l'activité de la maladie peut être pertinente pour l'évaluation du risque de TEV chez les patients souffrant de RCH. Le tofacitinib peut réduire le risque absolu de TEV chez les patients atteints de RCH active en raison de ses propriétés anti-inflammatoires. En raison de l'absence (quasi totale) d'inflammation chez les patients atteints de RCH en rémission, les propriétés anti-inflammatoires du tofacitinib ne compenseront pas le potentiel thrombogénique du tofacitinib. Cela expliquerait la raison pour laquelle tous les cas de TEV ont été observés pendant le traitement d'entretien par tofacitinib chez les patients souffrant de RCH en rémission.

Malgré les données limitées sur le risque de TEV pendant le traitement d'entretien avec le tofacitinib chez les patients atteints de RCH par rapport à ceux atteints de PR, il est plausible que le tofacitinib augmente le risque de TEV chez les patients atteints de RCH comme cela a été démontré chez les patients atteints de PR, puisqu'il est peu probable que le profil d'innocuité de la substance active elle-même, le tofacitinib, soit sensiblement différent pour différentes indications. Par conséquent, les mises en garde susmentionnées sont également pertinentes dans cette indication.

Chez les patients qui présentent un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (par ex. obésité, âge avancé, antécédents de TEV), le traitement d'entretien par tofacitinib à la dose de 10 mg n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH qui ont présenté des facteurs de risque de TEV, à moins qu'il n'existe aucun autre traitement approprié. Une mise en garde a par conséquent été incluse dans les informations sur le produit. Le traitement ultérieur avec la dose de 10 mg doit être aussi court que possible chez ces patients.

En résumé, les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives quant au risque de TEV chez les patients atteints de RCH traités par tofacitinib comparativement aux patients atteints de PR traités par tofacitinib. Cependant, chez les patients atteints de PR, une augmentation des TEV et infections graves liée aux doses du traitement a été observée lors du traitement par tofacitinib. Il est plausible que des effets similaires puissent se produire chez les patients atteints de RCH. Le risque de TEV associé au tofacitinib semble être plus élevé chez les patients dont la maladie n'est pas active, c.-à-d. maladie en rémission. On ne sait pas dans quelle mesure les observations relatives au risque de TEV chez les patients atteints de PR vus dans

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.

l'étude 1113 peuvent être extrapolées aux patients atteints de RCH. Néanmoins, le rapport bénéfice/risque du tofacitinib dans le traitement de la RCH reste positif. Chez les patients présentant des facteurs de risque de TEV, le traitement par tofacitinib doit être utilisé avec prudence, indépendamment de l'indication et de la posologie. En outre, le traitement d'entretien par tofacitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible sur la base d'un examen minutieux des bénéfices et des risques pour chaque patient.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour Xeljanz (tofacitinib).
- Le PRAC a examiné l'ensemble des données soumises pendant la procédure de saisine en relation avec le risque de thromboembolie veineuse et de mortalité globale, y compris les réponses soumises par écrit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les résultats d'une consultation lors d'une réunion ad hoc avec un groupe d'experts.
- Le PRAC a conclu que le tofacitinib est associé à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (TEV), tant pour la thrombose veineuse profonde que l'embolie pulmonaire, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse. Le PRAC a également conclu que le risque d'événements thromboemboliques veineux est lié aux doses du traitement.
- Le PRAC a conclu que bien que les données sur les patients atteints de rectocolite hémorragique et de rhumatisme psoriasique soient limitées, les résultats de l'étude A3921133 menées sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont pertinents pour les autres indications.
- Sur la base des analyses provisoires de l'étude A3921133, le PRAC a conclu qu'il existe un risque potentiel d'accroissement de la mortalité. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé imputable aux infections graves survenues au cours du traitement par tofacitinib. Cela était particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus et, à ce titre, le tofacitinib ne devrait être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucun autre traitement approprié.
- Pour réduire ces risques, le PRAC a recommandé l'introduction de mises en garde dans les informations sur le produit concernant le risque accru de TEV observé chez les patients traités par tofacitinib, en particulier les patients présentant des facteurs de risques de TEV. Le PRAC a également recommandé que le traitement par tofacitinib soit interrompu chez les patients chez qui on soupçonne une TEV.
- De plus, le PRAC a introduit une mise en garde indiquant que la dose de 10 mg de tofacitinib deux fois par jour dans le cadre d'un traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque de TEV, à moins qu'il n'existe aucun autre traitement. Des clarifications sur la posologie ont également été ajoutées, en particulier pour les patients atteints de RCH participant à l'étude d'entretien.
- Le PRAC a par conséquent recommandé une mise à jour du matériel pédagogique.
- Le PRAC est également convenu d'une communication directe aux professionnels de santé, ainsi que d'un calendrier indiquant sa diffusion.

Compte tenu des informations ci-dessus, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Xeljanz (tofacitinib) reste favorable, sous réserve des modifications qu'il convient d'apporter aux informations sur le produit et des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Xeljanz (tofacitinib).

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.