

**Bijlage IV**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Onderzoek A3921133 is een doorlopend open-label klinisch onderzoek waarin de veiligheid van tweemaal daags 5 mg tofacitinib (BID) en 10 mg tofacitinib BID wordt geëvalueerd in vergelijking met een tumornecrosefactorremmer (etanercept of adalimumab) bij patiënten met reumatoïde artritis (RA). Het onderzoek vindt na toelating plaats en is bedoeld om het risico te beoordelen van cardiovasculaire voorvallen met tofacitinib bij patiënten van 50 jaar of ouder die ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor hebben, bijvoorbeeld huidige roker, hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van een hartaanval, familieanamnese van coronaire hartziekte, extra-articulaire RA-ziekte. Alle patiënten werden in het onderzoek opgenomen met stabiele achtergrond doses methotrexaat.

Op 12 februari 2019 heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) ervan in kennis gesteld dat in onderzoek A3921133 een verhoogd risico op longembolie (pulmonary embolism - PE) en overlijden is gerapporteerd. In deze klinische proef was de totale incidentie van longembolie 5,96 maal hoger in de tweemaal daags 10 mg tofacitinibarm van het onderzoek in vergelijking met de TNF-remmerarm, en ongeveer driemaal hoger dan tofacitinib in andere onderzoeken in het tofacitinibprogramma. De datamonitoringcommissie heeft geadviseerd om onderzoek A3921133 te wijzigen en behandeling met 10 mg tofacitinib BID stop te zetten. Van belang is dat de FDA de voortzetting van de proef aan de voorwaarde heeft onderworpen dat proefpersonen aan wie de dosis 10 mg BID was toegewezen werden overgezet op de lagere dosis 5 mg BID.

Nadat de informatie van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen was binnengekomen, werd eind maart 2019 in de lidstaten een rechtstreekse mededeling aan professionele zorgverleners verspreid om de voorschrijvers op de hoogte te stellen van de gegevens die uit onderzoek A3921133 naar voren kwamen. Verder begon het EMA in een signaalprocedure het verhoogde risico op longembolie en overlijden te beoordelen bij patiënten die met tweemaal daags 10 mg tofacitinib werden behandeld en de potentiële impact ervan op de vergunning voor het in de handel brengen voor Xeljanz. Op basis van de beschikbare informatie en de beoordeling tijdens de signaalprocedure heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) geconcludeerd dat tofacitinib verband houdt met een dosisafhankelijk risico op longembolie.

Met het oog op de ernst van longembolie en onzekerheden over het onderliggende mechanisme besloot het PRAC dat de impact van deze bevindingen op de baten-risicobalans van tofacitinib in alle goedgekeurde indicaties en doses volledig diende te worden beoordeeld, hetgeen resulteerde in een verwijzingsverzoek. Met het oog op de ernst van het risico adviseerde het PRAC de introductie van voorlopige maatregelen terwijl de beoordeling nog gaande was. Eind mei 2019 is een tweede rechtstreekse mededeling aan professionele zorgverleners verspreid om voorschrijvers over deze voorlopige maatregelen te informeren.

Xeljanz bevat tofacitinib, een selectieve remmer van de Januskinase (JAK)-familie van kinasen. Tofacitinib is een JAK 1, 2 en 3-remmer en is ingedeeld als oraal ziektemodificerend antireumatisch middel (DMARD). Remming van JAK1 en JAK3 verzwakt de signalering van interleukinen (IL2, 4, 7, 9, 15 en 21) en interferonen van type I/II, waardoor de immuun- en ontstekingsrespons wordt gemoduleerd.

Op 21 maart 2017 werd in de EU een vergunning voor het in de handel brengen van Xeljanz verleend voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA). In juni 2018 werd het goedgekeurd voor de behandeling van artritis psoriatica (PsA) en in juli 2018 werd het ook goedgekeurd voor de behandeling van colitis ulcerosa (UC).

In de EU wordt tofacitinib geregistreerd als een filmomhulde tablet van 5 en 10 mg. De aanbevolen dosis voor RA en PsA bedraagt tweemaal daags 5 mg en voor UC bedraagt de aanbevolen dosis de eerste 8 weken tweemaal daags 10 mg en daarna tweemaal daags 5 mg. Voor patiënten die tegen week 8 geen toereikende therapeutische voordelen hebben behaald, kan de inductiedosis van tweemaal daags 10 mg worden verlengd met nog eens 8 weken (in totaal 16 weken), gevolgd door tweemaal daags 5 mg voor onderhoud. De inductietherapie met tofacitinib moet worden beëindigd bij elke patiënt die tegen week 16 geen bewijs van therapeutisch voordeel vertoont. Voor sommige patiënten, zoals mensen bij wie eerdere therapie met tumornecrosefactorantagonisten gefaald heeft, moet rekening worden gehouden met voortzetting van de tweemaal daagse dosis van 10 mg voor onderhoud, teneinde de therapeutische voordelen te behouden. Patiënten die een afname van de respons op de onderhoudstherapie met tweemaal daags 5 mg tofacitinib ervaren, kunnen profiteren van een ophoging tot 10 mg tofacitinib die tweemaal per dag wordt toegediend.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

De werkzaamheid van Xeljanz in de goedgekeurde verschillende indicaties is eerder vastgesteld en wordt in de huidige procedure niet in twijfel getrokken.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat tofacitinib het risico op veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose - DVT - en PE) verhoogt bij patiënten met RA en PsA, met name bij patiënten die met 10 mg tofacitinib BID worden behandeld, en met name bij patiënten met zowel risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) als risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen. Gegevens van patiënten die aan UC lijden, hoewel enigszins beperkt, wijzen niet op een verhoogd risico op VTE in een populatie met een bij aanvang reeds verhoogd risico op trombotische voorvallen. Het risico op VTE lijkt echter hoger bij patiënten met UC in remissie. Aangezien wordt aangenomen dat trombotische voorvallen op dezelfde manier werken, kunnen de resultaten die uit het RA-onderzoek (A3921133) zijn gekomen - met enige terughoudendheid - naar andere indicaties worden geëxtrapoleerd.

Met betrekking tot sterfte (rekening houdend met de gegevens on-drug en de 28 dagen off-drug), wijzen de tussentijdse analyses van onderzoek 1133 op een randsignificante verhoging van twee keer voor de lage dosis tofacitinib en een significante verhoging van drie keer voor de hoge dosis, versus de groep met de actieve controle-TNFi. Dit werd gedeeltelijk veroorzaakt door een hoger sterftcijfer als gevolg van infecties voor tofacitinib. De sterftcijfers als gevolg van cardiale voorvallen waren circa twee keer zo hoog voor de dosis van 10 mg BID als voor de groep met het actieve controlemiddel (TNFi), wat niet kan worden verklaard door een toename van longembolievoorvallen. Een hoger sterftcijfer voor 10 mg dan voor 5 mg blijkt niet uit andere onderzoeken.

#### *Reumatoïde artritis en artritis psoriatica*

Het PRAC heeft geconcludeerd dat het dosisafhankelijke risico op trombotische voorvallen, hoewel ernstig en potentieel levensbedreigend, kan worden beheerst met de implementatie van gepaste risicobeperkende maatregelen.

In onderzoek 1133 was de omvang van het risico op longembolie gemiddeld bescheiden voor de lage dosis 5 mg BID (in tegenstelling tot de dosisarm met 10 mg), wat de standaarddosis is voor de artritindicaties (incidentiepercentage 0,27 per 100 patiëntjaren (95%-BI 0,12-0,52) additief risico 1,8/1000 PJ). Van belang is dat RA-patiënten al een risicopopulatie vormen voor trombotische voorvallen in vergelijking met de algemene populatie. In de aanwezigheid van een of

meer risicofactoren voor PE/DVT is er echter bewijsmateriaal dat het risico voor PE/DVT voor 5 mg tofacitinib BID ook verhoogd is in vergelijking met anti-TNF.

Daarom dient behandeling met tofacitinib bij patiënten met extra risicofactoren voor PE/DVT zorgvuldig te worden geëvalueerd. Als zodanig heeft het PRAC in aanmerking genomen dat in de samenvatting van de productkenmerken dient te worden benadrukt dat de aanbevolen dosis van 5 mg BID voor RA en PsA niet mag worden overschreden. Na overleg met experts in een ad-hocbijeenkomst heeft het PRAC ook geconcludeerd dat de voorlopige contra-indicatie niet nodig werd geacht. In plaats daarvan waren de experts van mening dat patiënten met bekende VTE-  
risicofactoren nog steeds met tofacitinib konden worden behandeld op voorwaarde dat er passende risicobeperkende maatregelen worden genomen en dat de behandelend arts een individuele en voorzichtige aanpak hanteert (o.a. waar mogelijk vermijden van orale anticonceptie en andere risicofactoren voor VTE).

De geobserveerde toegenomen sterfte in de voorlopige analyses van onderzoek 1133 is ook een punt van zorg. De toegenomen sterfte wordt echter niet weerspiegeld in de andere (niet 1133) RA-verlengingsonderzoeken op de lange termijn voor de dosis van 5 mg en 10 mg. Patiënten mochten in die onderzoeken wisselen en als zodanig is het geobserveerde contrast/verschil kleiner. Sterfte is opgenomen als uitkomst in de huidige lopende PASS-onderzoeken, die in de loop van de tijd meer informatie kunnen verschaffen over de sterfte van 5 mg tofacitinib in vergelijking met andere behandelingen.

De meest voorkomende doodsoorzaken voor de 5 mg waren in vergelijking met anti-TNF ernstige infecties, terwijl het cardiovasculaire sterfgevallen was voor de dosering van 10mg. In de samenvatting van de productkenmerken is een verklaring opgenomen om verder te benadrukken dat de dosering van 10 mg niet voor RA en PsA mag worden gebruikt.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht te evalueren of patiënten met verhoogd risico op overlijden tijdens behandeling met tofacitinib konden worden geïdentificeerd. Hoewel er geen duidelijke risicofactoren konden worden vastgesteld, is het sterfterisico verhoogd voor patiënten van ca. 65 jaar en ouder. Deze toename was hoger voor tofacitinib dan voor anti-TNF, en was hoofdzakelijk toe te schrijven aan ernstige infecties. In de samenvatting van de productkenmerken is een waarschuwing opgenomen die benadrukt dat tofacitinib alleen moet worden overwogen bij patiënten ouder dan 65 jaar als er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is en het voorlichtingsmateriaal dienovereenkomstig is gewijzigd.

Zoals hierboven genoemd heeft het PRAC, hoewel het risico op longembolie en sterfte als zeer ernstig wordt beschouwd, geconcludeerd dat het risico goed kan worden beheerst met de opname van waarschuwingen voor patiënten met een verhoogd risico op trombotische voorvallen.

#### *Colitis ulcerosa*

Chronische darmontsteking zelf wordt in verband gebracht met een ongeveer tweevoudig verhoogd [relatief risico 2,20 (95%-BI 1,83 – 2,65)] risico op VTE vergeleken met een algemene populatie zonder chronische darmontsteking<sup>3</sup>. Bovendien wordt VTE bij UC-patiënten in verband

gebracht met aanzienlijke morbiditeit en sterfte met hogere percentages overlijden als gevolg van longembolie bij IBD-patiënten dan in de algemene populatie<sup>1,2</sup>.

PE noch DVT werd geobserveerd na inductiebehandeling met 10 mg tofacitinib BID in onderzoek A3921094 en A3921095 bij patiënten met matig tot ernstig actieve UC. Veneuze trombo-embolische voorvallen PE (n = 4 van de 1157) en DVT (n = 1 van de 1157) werden echter geobserveerd na verlengde behandeling (d.w.z. 217 tot 1149 dagen) met 10 mg tofacitinib BID bij UC-patiënten in remissie. Alle desbetreffende patiënten hadden een of meer risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte. Ondanks het beperkte aantal geobserveerde VTE-gevallen onder UC-patiënten die met tofacitinib werden behandeld, is het opvallend dat alle gevallen van VTE tijdens onderhoudsbehandeling met tofacitinib optraden bij tofacitinibdoseringen van 10 mg BID, terwijl er geen VTE-gevallen werden geobserveerd bij inductiebehandeling met tofacitinib in dezelfde dosering. Deze resultaten laten zien dat ziekteactiviteit relevant kan zijn met betrekking tot de evaluatie van het risico op VTE bij UC-patiënten. Tofacitinib kan het absolute risico op VTE bij patiënten met actieve UC verlagen op grond van de ontstekingsremmende eigenschappen ervan. Vanwege de (bijna) afwezigheid van ontsteking bij patiënten met UC in remissie, zullen de ontstekingsremmende eigenschappen van tofacitinib geen compensatie vormen voor het trombogene potentieel van tofacitinib. Dit zou verklaren waarom alle VTE-gevallen werden geobserveerd tijdens onderhoudsbehandeling met tofacitinib voor UC in remissie.

Ondanks de beperkte gegevens over het risico op VTE tijdens onderhoudsbehandeling met tofacitinib voor UC in vergelijking met RA, is het aannemelijk dat tofacitinib het risico op VTE bij UC-patiënten kan verhogen zoals werd aangetoond bij RA-patiënten, aangezien het onwaarschijnlijk is dat het veiligheidsprofiel van de werkzame stof tofacitinib zelf wezenlijk verschillend is voor verschillende indicaties. Daarom zijn de bovengenoemde waarschuwingen ook bij deze indicatie relevant.

Bij patiënten die verhoogd risico lopen op veneuze trombo-embolische voorvallen (bijv. obesitas, gevorderde leeftijd, geschiedenis van VTE) wordt een onderhoudsbehandeling met 10 mg tofacitinib afgeraden bij patiënten met UC die bekende VTE-risicofactoren hebben, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is. Dienovereenkomstig is in de productinformatie een waarschuwing opgenomen. Verdere behandeling met de dosis van 10 mg dient bij deze patiënten zo kort mogelijk te duren.

Samengevat staan de beschikbare gegevens geen definitieve conclusies toe met betrekking tot het risico op VTE bij UC-patiënten die met tofacitinib werden behandeld in vergelijking met RA-patiënten die met tofacitinib werden behandeld. Bij RA-patiënten werd echter een dosisafhankelijke toename in VTE's en ernstige infecties aangetoond na behandeling met tofacitinib. Het is aannemelijk dat bij UC-patiënten vergelijkbare effecten kunnen optreden. Het aan tofacitinib gerelateerde risico op VTE lijkt hoger bij patiënten zonder actieve ziekte, d.w.z. ziekte in remissie. Het is onbekend in welke mate observaties met betrekking tot het VTE-risico bij RA-patiënten die in onderzoek 1113 werden gezien naar UC-patiënten kunnen worden geëxtrapoleerd. Desalniettemin blijft de baten-risicoverhouding van tofacitinib bij de behandeling van UC positief. Bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE dient behandeling met tofacitinib met terughoudendheid te worden gebruikt ongeacht indicatie en dosering. Bovendien

---

<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.

dient de onderhoudsbehandeling met 10 mg tofacitinib BID zo kort mogelijk te worden voorgeschreven op basis van een zorgvuldige afweging van de baten en risico's bij individuele patiënten.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 als gevolg van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Xeljanz (tofacitinib) in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft het geheel van de gegevens in aanmerking genomen die tijdens de verwijzing zijn ingediend in verband met het risico op veneuze trombo-embolie en algehele sterfte, met inbegrip van de schriftelijke antwoorden van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de uitkomsten van een overleg met een ad-hocbijeenkomst van experts.
- Het PRAC heeft geconcludeerd dat tofacitinib in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE), voor zowel diep-veneuze trombose (DVT) als longembolie (PE), met name bij patiënten met risicofactoren voor veneuze trombo-embolie. Het PRAC heeft verder geconcludeerd dat het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen dosisafhankelijk is.
- Het PRAC heeft geconcludeerd dat hoewel de gegevens voor patiënten met colitis ulcerosa en artritis psoriatica beperkt zijn, de resultaten van onderzoek A3921133 bij patiënten met reumatoïde artritis relevant zijn voor de overige indicaties.
- Op basis van de tussentijdse analyses van onderzoek A3921133 heeft het PRAC ook geconcludeerd dat er een potentieel risico is met betrekking tot toegenomen sterfte. Dit werd gedeeltelijk veroorzaakt door een hoger sterftcijfer als gevolg van ernstige infecties voor tofacitinib. Dit was bijzonder duidelijk voor patiënten van 65 jaar en ouder en als zodanig dient tofacitinib alleen bij deze patiënten te worden overwogen als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.
- Om deze risico's tot een minimum te beperken, heeft het PRAC aanbevolen waarschuwingen in de productinformatie op te nemen met betrekking tot het verhoogde risico op VTE dat werd geobserveerd bij patiënten die tofacitinib gebruikten, met name voor patiënten met bekende risicofactoren voor VTE. Het PRAC heeft ook aanbevolen om de behandeling met tofacitinib stop te zetten bij patiënten met vermoedelijke VTE.
- Bovendien heeft het PRAC een waarschuwing opgenomen dat tweemaal daags 10 mg tofacitinib voor onderhoudsbehandeling wordt afgeraden bij patiënten met UC die bekende VTE-risicofactoren hebben, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is. Er is ook uitleg over de toedieningswijze toegevoegd, in het bijzonder voor UC-patiënten in de onderhoudsfase.
- Het PRAC heeft aanbevolen het voorlichtingsmateriaal dienovereenkomstig te herzien.
- Het PRAC heeft ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

In het licht van het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Xeljanz (tofacitinib) gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht en de extra risicobeperkende maatregelen worden genomen.

Als gevolg daarvan beveelt het Comité de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Xeljanz (tofacitinib) aan.

### **Het advies van het CHMP**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.