

Anexo IV
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O estudo A3921133 é um estudo clínico em curso, sem ocultação, para avaliar a segurança de tofacitinib, nas doses de 5 e 10 mg duas vezes por dia, em comparação com um inibidor do fator de necrose tumoral (etanercept ou adalimumab), em doentes com artrite reumatoide (AR). O estudo é um compromisso pós-autorização para avaliar o risco de acontecimentos cardiovasculares com tofacitinib em doentes com idade igual ou superior a 50 anos e que tenham pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, como por exemplo, ser fumador, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, historial de ataque cardíaco, antecedentes familiares de doença coronária e manifestações extra-articulares da AR. Todos os doentes entraram no estudo com doses estáveis de metotrexato como tratamento de suporte.

A 12 de fevereiro de 2019, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) informou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) quanto ao risco aumentado de embolia pulmonar (EP) e de mortalidade verificado nos dados do estudo A3921133. Neste ensaio clínico, a incidência geral de EP foi 5,96 vezes superior no braço de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em comparação com o braço de inibidor TNF e aproximadamente 3 vezes superior à observada noutros estudos do programa de desenvolvimento do tofacitinib. A Comissão de Monitorização da Segurança dos Dados (DSMB) recomendou a modificação do estudo A3921133 para descontinuar o tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia. De notar que a FDA aprovou a continuação do tratamento na condição de os indivíduos que recebem a dose de 10 mg duas vezes por dia serem transferidos para a dose mais baixa de 5 mg duas vezes por dia.

Na sequência das informações recebidas do titular da autorização de introdução no mercado, foi distribuída nos Estados-Membros da UE, no final de março de 2019, uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde para informar os prescritores acerca dos dados resultantes do estudo A3921133. Por outro lado, a EMA iniciou a avaliação do risco aumentado de embolia pulmonar em doentes tratados com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e do seu potencial impacto na autorização de introdução no mercado de Xeljanz, num procedimento de avaliação de sinal. Com base nas informações disponíveis e avaliadas durante o procedimento de avaliação de sinal, o PRAC concluiu que o tofacitinib está associado a um risco de EP dependente da dose.

Tendo em conta a gravidade da EP e as dúvidas sobre o mecanismo subjacente, o PRAC decidiu que o impacto desses resultados na relação benefício-risco de tofacitinib nas doses e indicações autorizadas deve ser avaliado e dar lugar a uma notificação de consulta. Tendo em conta a gravidade do risco, o PRAC recomendou a introdução de medidas provisórias enquanto a análise estava em curso. No final de maio de 2019, foi divulgada uma segunda comunicação dirigida aos profissionais de saúde para informar os prescritores acerca destas medidas provisórias.

Xeljanz contém tofacitinib, um inibidor seletivo da família de enzimas janus cinases (JAK). O tofacitinib é um inibidor das janus cinases JAK1, JAK2 e JAK3 e está classificado como um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) oral. A inibição da JAK1 e da JAK3 atenua a sinalização de interleucinas (IL2, 4, 7, 9, 15 e 21) e de interferões de tipo I e II, resultando na modulação das respostas imunitária e inflamatória.

Na UE, foi concedida a Xeljanz uma autorização de introdução no mercado, em 21 de março de 2017, para o tratamento da artrite reumatoide (AR). Em junho de 2018, foi aprovado para o tratamento da artrite psoriática (APs) e, em julho de 2018, para o tratamento da colite ulcerosa (CU).

Na UE, o tofacitinib está autorizado como um comprimido revestido por película de 5 e 10 mg. A dose recomendada de tofacitinib para o tratamento da AR e da APs é de 5 mg administrados duas vezes por dia e, para o tratamento da CU, é de 10 mg administrados duas vezes por dia durante

as primeiras 8 semanas e 5 mg duas vezes por dia posteriormente. Para os doentes que não alcancem um benefício terapêutico adequado às 8 semanas, a dose de indução de 10 mg duas vezes por dia pode ser prolongada durante mais 8 semanas (16 semanas no total), seguida de 5 mg duas vezes por dia para a manutenção. A terapêutica de indução com tofacitinib deve ser descontinuada nos doentes sem indícios de benefício terapêutico às 16 semanas. Para alguns doentes como, por exemplo, aqueles em que a terapêutica anterior com um antagonista do fator de necrose tumoral (TNF) falhou, deve ser ponderada a continuação da dose de 10 mg duas vezes por dia como terapêutica de manutenção de modo a manter o benefício terapêutico. Os doentes com um decréscimo na resposta à terapêutica de manutenção com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia podem beneficiar de um aumento para 10 mg de tofacitinib administrado duas vezes por dia.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A eficácia de Xeljanz, nas suas diferentes indicações aprovadas, foi estabelecida anteriormente e não é questionada no presente procedimento.

Os dados disponíveis mostram que o tofacitinib aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TVP e EP) em doentes com AR e APs, em especial, em doentes tratados com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e em doentes com fatores de risco de tromboembolismo venoso, bem como com fatores de risco de acontecimentos cardiovasculares. Os dados disponíveis de doentes com CU, ainda que limitados, não indicam um risco aumentado de TEV numa população já com um risco aumentado de acontecimentos trombóticos em relação aos valores iniciais. No entanto, o risco de TEV parece ser mais elevado em doentes com CU em remissão. Uma vez que se pressupõe que os acontecimentos trombóticos partilham um modo de ação comum, os resultados do estudo de doentes com AR (A3921133) podem, com alguma precaução, ser extrapolados para outras indicações.

No que respeita à mortalidade (tendo em conta os dados relativos ao período de 28 dias sem medicamento), as análises interinas do estudo 1133 indicam um aumento marginal de duas vezes com a dose baixa de tofacitinib e um aumento significativo de três vezes com a dose alta, em comparação com o iTNF como controlo ativo. Este aumento deveu-se, em parte, a uma taxa de mortalidade mais elevada devido a infeções com tofacitinib. As taxas de mortalidade devidas a acontecimentos cardíacos foram cerca de duas vezes superiores com a dose de 10 mg duas vezes por dia, em comparação com os controlos ativos (iTNF), o que não pode ser explicado por um aumento de acontecimentos de EP. Noutros estudos, não se observa uma taxa de mortalidade mais elevada com a dose de 10 mg, em comparação com a dose de 5 mg.

Artrite reumatoide e artrite psoriática

O PRAC concluiu que o risco de acontecimentos trombóticos dependente da dose, embora grave e potencialmente mortal, pode ser gerido através da aplicação de medidas de minimização dos riscos adequadas.

No estudo 1133, o risco de embolismo pulmonar era, em média, moderado com a dose baixa de 5 mg duas vezes por dia [em contraste com o braço da dose de 10 mg], que é a dose padrão para as indicações de artrite (taxa de incidência de 0,27 por 100 doentes/ano (IC de 95 %, 0,12-0,52) risco cumulativo de 1,8/1000 doentes/ano]. De notar que os doentes com AR são já uma população com risco de acontecimentos trombóticos, em comparação com a população em geral. No entanto, na presença de um ou mais fatores de risco de EP/TVP, há indícios de que o risco de

EP/TVP também aumenta com a dose de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, em comparação com anti-TNF.

Por conseguinte, em doentes com fatores de risco de EP/TVP adicionais, o tratamento com tofacitinib deve ser cuidadosamente avaliado. Assim, o PRAC considerou que o resumo das características do medicamento deve sublinhar que, no tratamento da AR e da APs, a dose recomendada de 5 mg duas vezes por dia não deve ser excedida. Após consulta de um grupo de peritos *ad hoc*, o PRAC concluiu igualmente que a contraindicação provisória não era necessária. Em vez disso, os peritos consideraram que os doentes com fatores de risco de TEV conhecidos ainda podem ser tratados com tofacitinib, desde que sejam adotadas medidas de minimização do risco adequadas e o médico assistente adote uma abordagem individual prudente (incluindo a prevenção de contraceção oral e de outros fatores de risco de TEV, sempre que possível).

O aumento observado da mortalidade nas análises preliminares do estudo 1133 também suscita preocupação. No entanto, o aumento da mortalidade não é refletido nos outros estudos de extensão a longo prazo de AR com as doses de 5 mg e 10 mg diferentes do estudo 1133. Foi autorizada a troca de doentes nesses estudos e, por conseguinte, a diferença ou contraste observado é menor. A mortalidade é incluída como um resultado nos estudos de segurança pós-autorização (PASS) em curso, o que, a longo prazo, poderá fornecer informações adicionais sobre a taxa de mortalidade da dose de 5 mg de tofacitinib, em comparação com outros tratamentos.

As causas mais frequentes de morte com a dose de 5 mg, em comparação com anti-TNF, foram infeções graves, enquanto com a dose de 10 mg foram acidentes cardiovasculares. Foi introduzida uma declaração no resumo das características do medicamento para sublinhar que a dose de 10 mg não deve ser utilizada para o tratamento da AR e da APs.

Solicitou-se ao titular da autorização de introdução que avaliasse se era possível identificar os doentes com um risco aumentado de morte durante o tratamento com tofacitinib. Embora não tenha sido possível identificar fatores de risco claros, o risco de mortalidade aumentou para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Este aumento foi maior com o tofacitinib, quando comparado com anti-TNF, e deveu-se sobretudo a infeções graves. Foi introduzida uma advertência no resumo das características do medicamento para sublinhar que o tratamento com tofacitinib apenas deve ser considerado em doentes com mais de 65 anos caso não exista um tratamento alternativo adequado, e os materiais educativos foram alterados em conformidade.

Conforme mencionado anteriormente, embora os riscos de EP e de mortalidade sejam considerados muito graves, o PRAC concluiu que o risco pode ser gerido adequadamente através da inclusão de advertências para os doentes com risco aumentado de acontecimentos trombóticos.

Colite ulcerosa

A doença inflamatória do intestino está associada a um aumento aproximadamente duplo [risco relativo de 2,20 (IC de 95 %, 1,83-2,65)] do risco de TEV, em comparação com a população em geral sem doença inflamatória do intestino³. Além disso, a TEV em doentes com CU está associada a uma morbilidade e a uma mortalidade consideráveis, com taxas mais elevadas de mortalidade devido a embolia pulmonar em doentes com doença inflamatória do intestino do que na população em geral^{1,2}.

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, Gomborg 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.

Não foram observados casos de EP ou TVP após tratamento de indução com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia nos estudos A3921094 e A3921095 em doentes com CU ativa moderada a grave. No entanto, foram observados acontecimentos tromboembólicos venosos de EP (n = 4 em 1157) e TVP (n = 1 em 1157) após tratamento prolongado (ou seja, 217 a 1149 dias) com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em doentes com CU em remissão. Todos os respetivos doentes tinham um ou mais fatores de risco de doença cardiovascular. Apesar do número limitado de casos de TEV observados entre os doentes com CU tratados com tofacitinib, importa notar que todos os casos de TEV ocorreram durante o tratamento de manutenção com dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, não tendo sido observados casos de TEV no tratamento de indução com a mesma dose de tofacitinib. Estes resultados mostram que a atividade da doença pode ser relevante no que respeita à avaliação do risco de TEV em doentes com CU. O tofacitinib pode reduzir o risco absoluto de TEV em doentes com CU ativa, devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Devido à (quase) ausência de inflamação em doentes com CU em remissão, as propriedades anti-inflamatórias do tofacitinib não compensarão o seu potencial trombogénico. Tal explicaria o motivo pelo qual todos os casos de TEV foram observados durante o tratamento de manutenção com tofacitinib de CU em remissão.

Apesar dos poucos dados disponíveis sobre o risco de TEV durante o tratamento de manutenção com tofacitinib de CU em comparação com AR, é admissível que o tofacitinib possa aumentar o risco de TEV em doentes com CU, conforme foi demonstrado em doentes com AR, uma vez que é improvável que o perfil de segurança da substância ativa tofacitinib seja substancialmente diferente para indicações diferentes. Por conseguinte, as advertências mencionadas anteriormente também são relevantes nesta indicação.

Em doentes com risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos venosos (por exemplo, obesidade, idade avançada, antecedentes de TEV), o tratamento de manutenção com 10 mg de tofacitinib não é recomendado em doentes com CU que tenham fatores de risco de TEV conhecidos, a menos que não esteja disponível um tratamento alternativo adequado. Em conformidade, foi incluída uma advertência na informação do medicamento. Nesses doentes, o tratamento adicional com a dose de 10 mg deve ter a menor duração possível.

Em resumo, os dados disponíveis não permitem retirar conclusões definitivas no que respeita ao risco de TEV em doentes com CU tratados com tofacitinib, em comparação com doentes com AR tratados com o mesmo fármaco. No entanto, foi observado um aumento de TEV e de infeções dependente da dose em doentes com AR após tratamento com tofacitinib. É admissível que ocorram efeitos semelhantes em doentes com CU. O risco de TEV relacionado com o tofacitinib parece ser maior em doentes sem doença ativa, ou seja, doença em remissão. Desconhece-se em que medida as observações relativas ao risco de TEV em doentes com AR efetuadas no estudo 1113 podem ser extrapoladas para doentes com CU. Não obstante, a relação benefício-risco de tofacitinib no tratamento da CU permanece positiva. Em doentes com fatores de risco de TEV conhecidos, o tratamento com tofacitinib deve ser utilizado com precaução, independentemente da indicação e da dosagem. Além disso, o tratamento de manutenção com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia deve ser prescrito para a mais curta duração possível com base numa ponderação cuidada dos benefícios e riscos em doentes individuais.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos a Xeljanz (tofacitinib).
- O PRAC teve em conta a totalidade dos dados apresentados durante o procedimento de consulta no que respeita ao risco de tromboembolismo venoso e de mortalidade, incluindo as respostas apresentadas por escrito pelo titular da autorização de introdução no mercado e o resultado da consulta de um grupo de peritos *ad hoc*.
- O PRAC concluiu que o tofacitinib está associado a um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV), tanto trombose venosa profunda como embolia pulmonar, sobretudo em doentes com fatores de risco de tromboembolismo venoso. O PRAC também concluiu que o risco de acontecimentos tromboembólicos venosos é dependente da dose.
- O PRAC concluiu que, embora os dados relativos a doentes com colite ulcerosa e artrite psoriática sejam limitados, os resultados do estudo A3921133 em doentes com artrite reumatoide são relevantes para as outras indicações.
- Com base na análise interina do estudo A3921133, o PRAC concluiu ainda que existe um risco potencial de aumento da mortalidade, resultante, em parte, de uma taxa de mortalidade mais elevada devido a infeções graves com tofacitinib. Esse risco era particularmente aparente para doentes com idade igual ou superior a 65 anos e, por esse motivo, o tratamento desses doentes com tofacitinib apenas deve ser considerado caso não esteja disponível um tratamento alternativo adequado.
- Para minimizar esses riscos, o PRAC recomenda a introdução de advertências na informação do medicamento no que respeita ao risco aumentado de TEV observado em doentes que recebem tofacitinib, sobretudo para doentes com fatores de risco de TEV conhecidos. O PRAC recomendou ainda que o tratamento com tofacitinib seja descontinuado em doentes com suspeita de TEV.
- Além disso, o PRAC introduziu uma advertência de que o tratamento de manutenção com 10 mg de tofacitinib não é recomendado em doentes com CU que tenham fatores de risco de TEV conhecidos, a menos que não esteja disponível um tratamento alternativo adequado. Também foram acrescentados esclarecimentos sobre a posologia, em especial, para doentes com CU em manutenção.
- O PRAC recomendou a atualização dos materiais educativos em conformidade.
- O PRAC também aprovou uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, assim como os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco de Xeljanz (tofacitinib) permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e de medidas adicionais de minimização dos riscos.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Xeljanz (tofacitinib).

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.