

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Studie A3921133 er et igangværende åbent studie til vurdering af sikkerheden ved tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenholdt med en tumornekrosefaktorhæmmer (TNF-hæmmer) hos patienter med leddegigt (reumatoid arthritis). Studiet udføres for at opfylde forpligtelsen til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelsen og har til formål at vurdere risikoen for kardiovaskulære hændelser ved anvendelse af tofacitinib hos patienter i alderen ≥ 50 år, der har mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, f.eks. aktuel ryger, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol, diabetes mellitus, tidligere hjerteanfald, koronar hjertesygdom i familieanamnesen eller leddegigt med ekstraartikulære manifestationer. Alle patienter var i baggrundsbehandling med stabile doser methotrexat, da de blev inkluderet i studiet.

Den 12. februar 2019 oplyste indehaveren af markedsføringstilladelsen agenturet om, at der var rapporteret om en øget risiko for lungeemboli og øget samlet dødelighed i studie A3921133. I dette kliniske studie har den samlede forekomst af lungeemboli været 5,96 gange højere i den gruppe, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, end i den gruppe, der får en TNF-hæmmer, og ca. 3 gange højere end i tofacitinib-grupper i andre studier på tværs af tofacitinib-programmet.

Efter at have modtaget oplysningerne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen gik agenturet i gang med at undersøge den øgede risiko for lungeemboli og øget samlet dødelighed hos leddegigt-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer i behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt og den mulige betydning for markedsføringstilladelsen for Xeljanz. I slutningen af marts 2019 blev der fremsendt et brev til sundhedspersoner for at informere ordinerende læger om de nye data fra studie A3921133, hvad angår disse risici.

I betragtning af de nye datas alvorlige karakter og den mulige trombogene effekt ved tofacitinib bør ovenstående fund undersøges nærmere. Det bør vurderes, hvilken betydning disse fund har, samt hvilken betydning risikoen for trombotiske hændelser, navnlig lungeemboli og dyb venetrombose, har for lægemidlets benefit/risk-forhold i de godkendte indikationer og doser.

Den 15. maj 2019 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Xeljanz bør bevares, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Desuden anmodede Europa-Kommissionen agenturet om snarest muligt at afgive en udtalelse om, hvorvidt der var behov for midlertidige foranstaltninger for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af dette lægemiddel.

Den aktuelle anbefaling vedrører kun midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet for Xeljanz på grundlag af de foreløbige data, der er til rådighed på nuværende tidspunkt. Disse midlertidige foranstaltninger gennemføres med forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgang i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Xeljanz indeholder tofacitinib, der er en selektiv hæmmer af kinaser fra Janus-kinase-familien (JAK-familien). Tofacitinib er en hæmmer af JAK1, JAK2 og JAK3. Tofacitinib er et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) til oral anvendelse. Hæmning af JAK1 og JAK3 dæmper interleukin-signaleringen (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) og interferon type I/II-signaleringen, hvorved immun- og inflammationsresponsen moduleres. I EU blev der den 21. marts 2017 udstedt markedsføringstilladelse for Xeljanz til behandling af leddegigt (reumatoid arthritis). I juni 2018 blev det godkendt til behandling af psoriasisgigt, og i juli 2018 blev det også godkendt til behandling af colitis

ulcerosa. I EU blev tofacitinib godkendt som en filmovertrukken tablet (5 og 10 mg). Den anbefalede dosis til behandling af leddegigt og psoriasisgigt er 5 mg to gange dagligt, og for colitis ulcerosa er den anbefalede dosis 10 mg to gange dagligt i de første 8 uger og derefter 5 mg to gange dagligt. Hos patienter, der ikke har opnået tilstrækkelig terapeutisk effekt efter uge 8, kan induktionsdosen på 10 mg to gange dagligt forlænges i yderligere 8 uger (16 uger i alt), efterfulgt af 5 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling. Induktionsbehandling med tofacitinib bør seponeres hos patienter, der ikke udviser tegn på terapeutisk effekt efter uge 16. Hos nogle patienter, f.eks. patienter, der ikke har haft gavn af tidligere behandling med en TNF-antagonist, bør det overvejes at fortsætte med dosen på 10 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling for at opretholde den terapeutiske virkning. Patienter, der oplever et fald i responset på tofacitinib 5 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling, kan have gavn af at øge dosen af tofacitinib til 10 mg to gange dagligt.

De foreløbige resultater fra studie A3921133 med leddegigt-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer viser, at risikoen for lungeemboli er 6 gange højere ved anvendelse af tofacitinib 10 mg to gange dagligt end ved anvendelse af en TNF-hæmmer. Dette understøttes af Kaplan-Meier-kurverne, idet det ses, at der er en konsistent øget risiko for lungeemboli ved anvendelse af tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenholdt med en TNF-hæmmer over tid. Der ses også en lignende dosis/respons-relateret tendens, hvad angår risikoen for dyb venetrombose, idet den højeste risiko ses ved tofacitinib 10 mg to gange dagligt, ligesom der ses en højere risiko for arterielle trombotiske hændelser og død (kardiovaskulære dødsfald og død uanset årsag) ved tofacitinib 10 mg to gange dagligt, sammenholdt med en TNF-hæmmer. Der ses ingen forhøjet risiko for arterielle trombotiske hændelser og død i den gruppe, der får 5 mg to gange dagligt, sammenholdt med den gruppe, der får en TNF-hæmmer.

Disse fund er konsistente med andre kliniske studier, hvor der synes at være en øget risiko for trombotiske hændelser (navnlig lungeemboli), der er større for tofacitinib 10 mg to gange dagligt end for tofacitinib 5 mg to gange dagligt. En sådan øget risiko er set hos leddegigt-patienter med øget risiko for kardiovaskulære hændelser (RA P123LTE-delgruppeanalyse), idet denne risiko også understøttes af de lungeembolier, der er set hos patienter med colitis ulcerosa i behandling med 10 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling (efter 8 uger).

Det anses som plausibelt, at en (dosisafhængig) relation mellem tofacitinib og trombotiske hændelser, herunder lungeemboli, er mere fremtrædende hos patienter, der har eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer ud over deres autoimmune sygdom, som udgør indikationen for behandling med tofacitinib. Da der ikke kan gives en klar mekanistisk forklaring på de trombotiske hændelser, kan en underliggende trombogen effekt af tofacitinib ikke udelukkes.

Det vurderes, at der også er øget risiko for dyb venetrombose, ikke kun for lungeemboli. Dette er baseret på resultaterne af studie A3921133 med leddegigt-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, hvor der er set en dosisafhængig øget forekomst af lungeemboli og dyb venetrombose. Det er også baseret på den betragtning, at lungeemboli typisk er en følgevirkning af dyb venetrombose i bækkenet eller benet, mens forekomsten af lungeemboliske manifestationer generelt kan være ca. tre gange så stor som forekomsten af dyb venetrombose (Heit 2015¹), som det også ses i studiet.

Desuden peger data fra andre kliniske studier på, at incidensraten² for lungeemboli blandt patienter, der får 10 mg to gange dagligt, er højest blandt dem, der har colitis ulcerosa (0,25 [0,07-0,64]),

¹ John A. Heit Epidemiology of venous thromboembolism Nat Rev Cardiol. 2015 Aug; 12(8): 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83

² The IR estimates were calculated by inclusion of events occurring up to 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies). Exposure was defined as the total follow up time calculated up to the day of the first event within the event counting period for patients with the event or the last dose day plus a risk period of 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies) for patients without events.

efterfulgt af patienter med leddegigt (0,13 [0,08-0,21]), patienter med psoriasis (0,09 [0,04-0,19]) og patienter med psoriasisgigt (0 [0,0-0,58]).

Den højere incidensrate af lungeemboli blandt patienter med colitis ulcerosa i behandling med 10 mg to gange dagligt kan ikke alene forklares med den højere baggrundsrisiko for lungeemboli hos denne patientpopulation, da incidensraten blandt patienter i behandling med 5 mg to gange dagligt er lavere. Blandt leddegigt-patienter ses desuden en lavere incidensrate for lungeemboli hos dem, der får 5 mg to gange dagligt, end hos dem, der får 10 mg to gange dagligt, selvom forskellen er meget lille. Den dosis/respons-relation, der gælder for lungeemboli, formodes også at gælde for kardiovaskulære hændelser i henhold til en puljet studiedatabaseanalyse. Selv blandt patienter med højere kardiovaskulær risiko er incidensraten for lungeemboli højere hos dem, der får 10 mg to gange dagligt, end hos dem, der får 5 mg to gange dagligt. Disse fund peger på en mulig dosis/respons-relation, der kræver yderligere grundige undersøgelser.

Det er nødvendigt med flere data for at vurdere risikoen ved forskellige indikationer og doseringsregimer. Den høje risiko for lungeemboli, der ses i leddegigt-studiet ved behandling med 10 mg tofacitinib to gange dagligt, kan imidlertid ikke udelukkes hos patienter med colitis ulcerosa i behandling med 10 mg to gange dagligt, der har høj risiko for at udvikle lungeemboli.

Ud fra de aktuelt tilgængelige oplysninger er tofacitinib forbundet med en dosisafhængig risiko for lungeemboli. De foreløbige resultater af studie A3921133 peger på, at denne risiko er signifikant hos patienter, der får 10 mg to gange dagligt. Lungeemboli er en alvorlig, livstruende hændelse, og et positivt benefit/risk-forhold for Xeljanz afhænger af muligheden for at sikre effektiv forebyggelse af denne risiko. Aktuelt er der ikke truffet foranstaltninger til passende minimering af risikoen for lungeemboli hos patienter i behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, der har højere risiko for at udvikle lungeemboli. I lyset af risikoen og hændelsens alvorlighed anbefaler PRAC derfor, at der træffes foreløbige foranstaltninger til begrænsning af anvendelsen af tofacitinib hos patienter, der er egnede til behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, mens der sker en grundig gennemgang af dataene. Patienter må kun få tofacitinib 10 mg to gange dagligt, hvis de ikke har risikofaktorer for lungeemboli.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata for Xeljanz gennemførte PRAC en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger, jf. artikel 20, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004, under hensyn til begrundelserne i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik de tilgængelige data fra studie A3921133 vedrørende den øgede risiko for lungeemboli og øget samlet dødelighed hos leddegigt-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, der behandles med tofacitinib 10 mg to gange dagligt.
- PRAC bemærkede, at der ses en statistisk og klinisk væsentlig forskel i forekomsten af lungeemboli mellem den gruppe, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, og den gruppe, der får en aktiv TNF-hæmmer. Den samlede forekomst af lungeemboli har været 6 gange højere i den gruppe, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, end i den gruppe, der får en TNF-hæmmer, og ca. 3 gange højere end i tofacitinib-grupper i andre studier på tværs af tofacitinib-programmet. Der er også set øget dødelighed uanset årsag i den gruppe, der får 10 mg to gange dagligt.

- I betragtning af denne alvorlige risiko mener PRAC følgelig, at det, indtil der er foretaget en grundig gennemgang af problematikken, vil være hensigtsmæssigt at begrænse antallet af patienter med kendte risikofaktorer for lungeemboli, der eksponeres for tofacitinib 10 mg to gange dagligt. PRAC anbefalede derfor som foreløbig foranstaltning at tilføje en kontraindikation i produktinformationen mod anvendelse af tofacitinib 10 mg to gange dagligt hos patienter med kendte risikofaktorer for lungeemboli. PRAC anbefalede også, at der indføres advarsler vedrørende risikoen for lungeemboli i produktinformationen.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for Xeljanz (tofacitinib) fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen. Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Xeljanz (tofacitinib) ændres.