

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tutkimus A3921133 on käynnissä oleva avoin kliininen tutkimus, jossa arvioidaan 5 mg kahdesti vuorokaudessa (BID) otettavan tofasitinibin sekä 10 mg kahdesti vuorokaudessa otettavan tofasitinibin turvallisuutta verrattuna tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään (etanersepti tai adalimumabi) potilailla, joilla on nivelreuma. Tutkimus on luvan myöntämisen jälkeinen sitoumus, jonka tarkoituksena on arvioida tofasitinibiin liittyvää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä vähintään 50 vuoden ikäisillä potilailla, joilla on ainakin yksi sydämeen ja verisuonistoon liittyvä lisäriskitekijä, kuten tupakointi, korkea verenpaine, korkea kolesterolitaso, diabetes, aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti suvussa tai nivelten ulkopuolinen reumasairaus. Kaikki tutkimukseen osallistuvat potilaat saivat peruslääkityksenä metotreksaattia tasaisena annostuksena.

Myyntiluvan haltija tiedotti Euroopan lääkevirastolle 12. helmikuuta 2019, että tutkimuksessa A3921133 oli raportoitu kasvanut keuhkoembolian riski ja kokonaiskuolleisuus. Kyseisessä kliinisessä kokeessa keuhkoembolian kokonaisilmaantuvuus oli 5,96-kertaisesti suurempi tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä verrattuna TNF-estäjiä saaneiden ryhmään sekä noin kolminkertaisesti suurempi verrattuna tofasitinibiin muissa tofasitinibin kehittämissuunnitelmien tutkimuksissa. Turvallisuusseurannasta vastaava elin (DSMB) suositteli tutkimuksen A3921133 muuttamista niin, että lopetettaisiin 10 mg kahdesti vuorokaudessa annettavan tofasitinibin antaminen. Tämän johdosta Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) asetti kokeen jatkamisen ehdoksi, että 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden osallistujien annos pienennettäisiin 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella lähetettiin EU:n jäsenvaltioiden terveydenhuollon ammattilaisille maaliskuun 2019 lopussa suora tiedote (DHPC), jossa lääkemääräysten antajille kerrottiin tutkimuksessa A3921133 saaduista tiedoista. Lisäksi Euroopan lääkevirasto ryhtyi arvioimaan kasvanutta keuhkoembolian riskiä ja kokonaiskuolleisuutta tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla ja niiden mahdollista vaikutusta Xeljanzin myyntilupaan signaalimenettelyssä. Käytettävissä olevien signaalimenettelyssä arvioitujen tietojen perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) teki sen johtopäätöksen, että tofasitinibi on yhteydessä annoksesta riippuvaiseen keuhkoembolian riskiin.

Keuhkoembolian vakavuuden ja asiaan liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että edellä mainittujen havaintojen vaikutukset tofasitinibin riski-hyötysuhteeseen olisi arvioitava huolellisesti kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ja annostuksissa, ja arvioinnin tulosten perusteella olisi käynnistettävä ilmoitusmenettely. Riskin vakavuuden vuoksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli, että arvioinnin ollessa kesken ryhdyttäisiin väliaikaisiin toimiin. Terveystieteiden ammattilaisille lähetettiin toukokuun 2019 lopussa toinen suora tiedote, jossa lääkemääräyksen antajille kerrottiin näistä väliaikaisista toimista.

Xeljanz sisältää tofasitinibia, joka on selektiivinen Janus-kinaasiperheen estäjä. Tofasitinibi on Janus-kinaasien (JAK) 1, 2 ja 3 estäjä. Se luokitellaan suun kautta otettavaksi tautiprosessia hidastavaksi reumalääkkeeksi (DMARD). JAK1:n ja JAK3:n estyminen heikentää interleukiinien (IL2, 4, 7, 9, 15 ja 21) sekä tyypin I/II interferonien signaalinvälitystä, mikä muuttaa immuunivastetta ja tulehdusvastetta.

EU:ssa Xeljanz-valmisteelle myönnettiin 21. maaliskuuta 2017 myyntilupa nivelreuman hoitoon. Kesäkuussa 2018 valmiste hyväksyttiin nivelpsoriaasin hoitoon ja heinäkuussa 2018 lisäksi haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

EU:ssa tofasitinibi on hyväksytty 5 ja 10 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina. Suositeltu annos nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidossa on 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa suositeltu annos on 10 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten

kahdeksan viikon ajan ja sen jälkeen 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Sellaisten potilaiden osalta, jotka eivät saa riittävää hoidollista etua viikkoon 8 mennessä, induktioannosta 10 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset kahdeksan viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidollista etua viikkoon 16 mennessä, tofasitinibi-induktiohoito pitää lopettaa. Joillakin potilailla (esim. potilailla, joilla hoito tuumorinekroositekijän antagonisteilla on aiemmin epäonnistunut) on harkittava annoksen 10 mg kahdesti vuorokaudessa jatkamista ylläpitohoitona, jotta hoidollinen etu säilyisi. Potilaat, joiden vaste tofasitinibi-ylläpitohoitoon annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa heikkenee, voivat hyötyä tofasitinibiannoksen suurentamisesta 10 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Xeljanzin teho on jo osoitettu hyväksytyissä käyttöaiheissa eikä sitä ole kyseenalaistettu tässä menettelyssä.

Saatavilla olevista tiedoista käy ilmi, että tofasitinibi suurentaa syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian riskiä nivelreumaa ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla erityisesti silloin, kun potilas on saanut tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa ja jos potilaalla on syvän laskimotukoksen riskitekijöitä sekä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista saadut tiedot ovat vähäisiä, mutta niissä ei ole viitteitä laskimotukosten kasvaneeseen riskiin potilailla, joilla on jo perustasoon nähden suurentunut tromboottisten tapahtumien riski. Laskimotukosten riski vaikuttaisi kuitenkin olevan suurempi remissiovaiheessa olevilla paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla. Koska tromboottisilla tapahtumilla oletetaan olevan yhteinen vaikutustapa, nivelreumatutkimuksessa (A3921133) saadut tulokset voidaan yleistää varovaisesti koskemaan myös muita käyttöaiheita.

Kuolleisuuden osalta (lääkehoidon aikaiset ja 28 vuorokauden pituisen hoitotauon aikaiset tiedot huomioon otettuina) tutkimuksen A3921133 alustavista tuloksista on saatu viitteitä tilastollisesti merkitsevästä arvon ylitymisestä kaksinkertaisesti käytettäessä pientä tofasitinibiannosta ja kolminkertaisesti käytettäessä suurta annosta verrattuna vertailuvalmisteena käytettyyn TNF-estäjään. Tämä johtui osin tofasitinibihoidosta johtuvien tulehdusten aiheuttamasta kuolleisuuden kasvusta. Sydäntapahtumista aiheutuva kuolleisuus oli annostuksessa 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kaksinkertainen verrattuna vertailuvalmisteeseen (TNF-estäjä), mitä ei voida selittää keuhkoemboliatapahtumien kasvulla. Muissa tutkimuksissa 10 mg:n annoksen yhteydessä ei ole tullut ilmi suurempaa kuolleisuutta kuin 5 mg:n annoksen yhteydessä.

Nivelreuma ja nivelpsoriaasi

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tuli siihen tulokseen, että vaikka tromboottisten tapahtumien annoksesta riippuva riski on vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen, se voidaan saada hallintaan ottamalla käyttöön asianmukaisia toimenpiteitä riskien minimoimiseksi.

Tutkimuksessa A3921133 keuhkoembolian riski oli keskimäärin vähäinen pienellä annoksella eli 5 mg kahdesti vuorokaudessa (10 mg:n annokseen verrattuna), joka on vakioannos niveltulehduksissa (ilmaantuvuus 0,27/100 potilasvuotta (95 % CI 0,12–0,52), lisäriski 1,8/1 000 potilasvuotta). Nivelreumapotilailla on jo muuhun väestöön nähden suurentunut tromboottisten tapahtumien riski. Jos keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen riskitekijöitä kuitenkin on yksi tai useampia, keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen riski on todistettavasti suurentunut myös 5 mg kahdesti vuorokaudessa otettavan tofasitinibin osalta verrattuna TNF-estäjään.

Siksi on syytä arvioida huolellisesti tofasitinibihoitoa potilailla, joilla on keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen lisäriskitekijöitä. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että valmisteyhteenvedossa olisi syytä korostaa, että suositeltua annosta 5 mg kahdesti vuorokaudessa

ei tule ylittää nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidossa. Asiantuntijaryhmää kuultuaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että tilapäistä vasta-aihetta ei katsottu tarpeelliseksi. Sen sijaan asiantuntijat katsoivat, että potilaita, joilla on laskimotukoksen riskitekijöitä, voitaisiin edelleen hoitaa tofasitinibilla, kunhan toteutetaan asianmukaiset toimenpiteet riskien minimoimiseksi ja hoitava lääkäri noudattaa tapauskohtaisesti tarvittavaa varovaisuutta (mukaan lukien suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja muiden laskimotukosten riskitekijöiden välttäminen).

Myös tutkimuksen A3921133 alustavista tuloksista ilmi käyvä kuolleisuuden kasvu antaa syytä huoleen. Kuolleisuuden kasvua ei kuitenkaan ole havaittu A3921133:n lisäksi muissa pitkäaikaistutkimuksissa, joissa nivelreuman hoitoon on käytetty 5 mg:n ja 10 mg:n annosta. Näissä tutkimuksissa hoidon vaihtaminen sallittiin potilaille, joten havaitut erot ovat pienempiä. Kuolleisuus on yksi käynnissä olevien myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tutkimusten tuloksista. Näissä tutkimuksissa voidaan ajan mittaan saada lisää tietoa 5 mg:n tofasitinibiannokseen liittyvästä kuolleisuudesta muihin hoitoihin verrattuna.

TNF-estäjiin verrattuna 5 mg:n annoksissa yleisimmät kuolinsyyt olivat vakavat infektiot ja 10 mg:n annoksissa sydän- ja verisuonitapahtumat. Valmisteyhteenvedoon on lisätty toteamus, jossa korostetaan, että 10 mg:n annosta ei tule käyttää nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoitoon.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin arvioimaan, onko sellaiset potilaat mahdollista tunnistaa, joilla on kasvanut riski kuolla tofasitinibihoiton aikana. Vaikka selkeitä riskitekijöitä ei havaittu, noin 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on suurentunut riski kuolla. Riski oli suurempi tofasitinibin kuin TNF-estäjien yhteydessä ja johtui yleensä vakavista infektiosta. Valmisteyhteenvedoon on tehty lisätty toteamus, jossa korostetaan, että tofasitinibin käyttöä yli 65-vuotiailla potilailla tulisi harkita vain, jos soveltuva vaihtoehtoista hoitoa ei ole saatavilla. Myös koulutusmateriaali on päivitetty vastaavasti.

Kuten edellä mainittiin, vaikka keuhkoembolian riskin ja kuolleisuusriskin katsotaan olevan erittäin vakavia, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean mukaan riski voidaan saada asianmukaisesti hallintaan lisäämällä varoitus potilaille, joilla on suurentunut tromboottisten tapahtumien riski.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tulehdukselliseen suolistosairauteen (IBD) liittyy noin kaksinkertainen laskimotukoksen riski [suhteellinen riski 2,20 (95 % CI 1,83–2,65)] verrattuna väestöön, jolla ei ole tulehduksellista suolistosairautta.³ Lisäksi haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla esiintyvään laskimotukokseen liittyy merkittävä sairastuvuus ja kuolleisuus, ja siinä IBD:tä sairastavien potilaiden kuolleisuus keuhkoemboliaan on suurempi kuin muulla väestöllä.^{1,2}

Kun tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa annettiin induktiohoitona tutkimuksissa A3921094 ja A3921095 potilaille, joilla oli kohtalaisen tai hyvin aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus, ei havaittu keuhkoemboliaa tai syvän laskimon tukosta. Keuhkoemboliaa (n = 4/1157) ja syviä laskimotukoksia (n = 1/1157) havaittiin niissä kuitenkin pidennetyssä hoidossa (217:stä 1149 vuorokauteen), jossa annettiin tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa remissiovaiheessa olevaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille. Kaikilla näillä potilailla oli yksi tai useampi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Vaikka laskimotukoshavaintojen määrä oli pieni tofasitinibilla hoidetuilla haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla, kaikki laskimotukokset ilmaantuivat tofasitinibin ylläpito-hoidon aikana annoksella 10 mg kahdesti vuorokaudessa. Laskimotukostapauksia ei havaittu yhtään, kun samaa annostusta käytettiin

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.

tofasiitinibin induktiohoidossa. Näiden tulosten perusteella tautiaktiivisuudella voi olla merkitystä arvioitaessa laskimotukoksen riskiä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla. Tulehdusta ehkäisevien ominaisuuksiensa ansiosta tofasiitinibi voi alentaa laskimotukoksen absoluuttista riskiä potilailla, jotka sairastavat aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta. Koska remissiovaiheessa olevaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei ole (juurikaan) tulehdusta, tofasiitinibin tulehdusta ehkäisevät ominaisuudet eivät kompensoi tofasiitinibin trombogeenistä potentiaalia. Tämä selittäisi, miksi kaikki laskimotukostapaukset havaittiin tofasiitinibin ylläpito-hoidon aikana remissiovaiheessa olevaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Vaikka haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden ja nivelreumaa sairastavien potilaiden tofasiitinibin ylläpito-hoidon aikaista laskimotukosriskiä koskevia tietoja on vain vähän saatavilla, on todennäköistä, että tofasiitinibi suurentaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden laskimotukosriskiä samalla tavoin kuin nivelreumapotilaiden tapauksessa, sillä on epätodennäköistä, että vaikuttava aine tofasiitinibin turvallisuusprofiili olisi huomattavan erilainen eri käyttöaiheissa. Siksi edellä mainitut varoitukset koskevat myös tätä käyttöaihetta.

Potilaille, joilla on suurentunut laskimotukostapahtumien riski (esim. ylipaino, korkea ikä, aiempi laskimotukos), ylläpitohoitoa 10 mg:n tofasiitinibiannoksella ei suositella, jos potilaalla on haavainen paksusuolitulehdus ja tunnettuja laskimotukoksen riskitekijöitä, paitsi silloin, kun saatavilla ei ole soveltuvaa vaihtoehtoista hoitoa. Tuotetietoihin on lisätty vastaava varoitus. Näillä potilailla jatkohoidon 10 mg:n annoksella tulisi olla mahdollisimman lyhyt.

Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida tehdä tarkkoja päätelmiä laskimotukosriskistä haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla, jotka saavat tofasiitinibihoitoa, verrattuna tofasiitinibilla hoidettaviin nivelreumapotilaisiin. Nivelreumapotilailla annoksesta riippuvaisten laskimotukosten ja vakavien infektioiden määrä kuitenkin kasvoi tofasiitinibihoiton jälkeen. Tämä on todennäköistä myös haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden kohdalla. Tofasiitinibiin liittyvä laskimotukosriski näyttäisi olevan suurempi potilailla, joiden sairaus ei ole aktiivinen vaan remissiovaiheessa. Ei tiedetä, missä määrin tutkimuksessa A3921133 havaittu nivelreumapotilaiden laskimotukosriski voidaan yleistää haavaista paksusuolitulehdusta sairastaviin potilaisiin. Tofasiitinibin riski-hyötysuhde haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa on silti edelleen myönteinen. Tofasiitinibihoitossa tulisi noudattaa varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta potilailla, joilla on tunnettuja laskimotukoksen riskitekijöitä. Lisäksi ylläpito-hoidon tofasiitinibilla 10 mg kahdesti vuorokaudessa olisi perustuttava potilaskohtaisten hyötyjen ja riskien huolelliseen arvioimiseen ja se tulisi määrätä niin lyhyeksi kuin mahdollista.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Xeljanzia (tofasiitinibi).
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea arvioi kaikki menettelyn aikana saadut tiedot, jotka koskivat laskimotukosriskiä ja kokonaiskuolleisuutta, mukaan lukien myyntiluvan haltijan toimittamat kirjalliset vastaukset sekä asiantuntijaryhmän kuulemisen tulokset.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että tofasiitinibiin liittyy suurentunut laskimotukostapahtumien riski sekä syvän laskimotukoksen että keuhkoembolian osalta erityisesti potilailla, joilla on laskimotukoksen riskitekijöitä. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi lisäksi, että laskimotukostapahtumien riski on annoksesta riippuvainen.

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että haavaista paksusuolitulehdusta ja nivelpsooriaasia sairastavia potilaita koskevia tietoja on vähän mutta että nivelreumapotilaita koskevassa tutkimuksessa A3921133 saatuja tietoja voidaan soveltaa kuitenkin myös muihin käyttöaiheisiin.
- Tutkimuksen A3921133 alustavien tulosten perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi myös, että kuolleisuuden riski on mahdollisesti suurentunut. Tämä johtui osin tofasitinibihoidosta johtuvien vakavien tulehdusten aiheuttamasta kuolleisuuden kasvusta. Tämä oli erityisen ilmeistä vähintään 65-vuotiaiden potilaiden kohdalla, minkä vuoksi tofasitinibihoitoa tulisi harkita tällaisilla potilailla vain, jos soveltuvaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole saatavilla.
- Näiden riskien minimoimiseksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli, että tuotetietoihin lisätään varoitus havaitusta laskimotukosriskistä tofasitinibia saavilla potilailla erityisesti silloin, kun potilailla on tunnettuja laskimotukoksen riskitekijöitä. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli myös, että tofasitinibihoito lopetetaan, jos potilaalla epäillään laskimotukosta.
- Lisäksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätti lisätä varoituksen, jonka mukaan ylläpitohoitoa tofasitinibilla 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella, jos potilaalla on haavainen paksusuolitulehdus ja tunnettuja laskimotukoksen riskitekijöitä, ellei saatavilla ole soveltuvaa vaihtoehtoista hoitoa. Myös annostusta koskevia tietoja on selvennetty erityisesti haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden ylläpitohoidon osalta.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli, että koulutusmateriaali päivitetään vastaavasti.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea sopi myös terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä tiedotteesta sekä sen jakelun aikataulusta.

Kaiken edellä esitetyn perusteella komitea katsoo, että Xeljanzin (tofasitinibi) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset ja toteutetaan lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi.

Näin ollen komitea suosittelee, että Xeljanzin (tofasitinibi) myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.