

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El estudio A3921 133 es un ensayo abierto en curso para evaluar la seguridad de tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) en pacientes con artritis reumatoide (AR). El estudio se realizó para cumplir con la obligación posterior a la autorización de evaluar el riesgo de episodios cardiovasculares con tofacitinib en pacientes de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, p. ej., tabaquismo actual, hipertensión, niveles elevados de colesterol, diabetes mellitus, antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria o artritis reumatoide extrarticular. En el momento de su incorporación al estudio, todos los pacientes recibían dosis estables de metotrexato de fondo.

El 12 de febrero de 2019, el titular de la autorización de comercialización (TAC) informó a la Agencia de que se había notificado un aumento del riesgo de embolia pulmonar (EP) y de mortalidad global en el estudio A3921133. En este ensayo clínico, la incidencia global de EP fue 5,96 veces superior en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día que en el grupo del inhibidor del TNF y aproximadamente 3 veces superior a la observada con tofacitinib en otros estudios del programa de desarrollo clínico de tofacitinib.

Además de la información recibida por parte del TAC, la Agencia empezó a evaluar el aumento del riesgo de EP y de la mortalidad global en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que recibían tofacitinib 10 mg dos veces al día como tratamiento de la artritis reumatoide y su posible repercusión en la autorización de comercialización de Xeljanz. A finales de marzo de 2019 se envió un comunicado directo a los profesionales sanitarios para informarles de los datos obtenidos a partir del estudio A3921133 relacionados con estos riesgos.

Dada la gravedad de los nuevos datos y teniendo en cuenta el posible efecto trombógeno del tofacitinib, se deben investigar más a fondo los resultados antes mencionados. Es necesario valorar su repercusión, así como la repercusión del riesgo de episodios trombóticos, en particular de EP y trombosis venosa profunda, sobre la relación riesgo/beneficio del medicamento en las indicaciones y dosis autorizadas.

El 15 de mayo de 2019, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si se debía mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de comercialización de Xeljanz.

Además, la CE solicitó a la Agencia que emitiese lo antes posible un dictamen acerca de la necesidad de adoptar medidas provisionales para garantizar un uso seguro y eficaz de este medicamento.

La recomendación actual hace referencia únicamente a las medidas provisionales recomendadas por el PRAC con respecto a Xeljanz sobre la base de los datos preliminares disponibles en este momento. Estas medidas provisionales se entienden sin perjuicio del resultado del proceso de revisión en curso conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Xeljanz contiene tofacitinib, un inhibidor selectivo de la familia de cinasas Janus (JAK). El tofacitinib es un inhibidor de las JAK (cinasas Janus) 1, 2 y 3. Se trata de un FARME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad) de administración oral. La inhibición de JAK1 y JAK3 atenúa la señalización a través de interleucinas (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) e interferones de tipo I/II, lo que origina una modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria. El 21 de marzo de 2017, Xeljanz recibió una autorización de comercialización en la UE el para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En

junio de 2018 se aprobó su uso para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) y en julio de 2018 también se aprobó para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU). En la UE, tofacitinib está registrado en forma de comprimidos recubiertos de 5 y 10 mg. La dosis recomendada para el tratamiento de la AR y la APs es de 5 mg dos veces al día, mientras que para el tratamiento de la CU, la dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante las primeras 8 semanas y posteriormente 5 mg dos veces al día. En los pacientes que no hayan obtenido un beneficio terapéutico suficiente en la semana 8, se podrá ampliar la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día durante otras 8 semanas (16 semanas en total), al cabo de las cuales se pasará a la administración de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. El tratamiento de inducción con tofacitinib se deberá suspender en todo paciente que no presente indicios de beneficios terapéuticos en la semana 16. En algunos pacientes, como los que no han respondido al tratamiento previo con antagonistas del factor de necrosis tumoral, se debe valorar la prolongación de la dosis de 10 mg dos veces al día como mantenimiento para mantener el beneficio terapéutico. Los pacientes que experimentan una disminución de la respuesta con el tratamiento de mantenimiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día se pueden beneficiar de aumentar la dosis de tofacitinib a 10 mg dos veces al día.

A partir de los resultados preliminares del estudio A3921133 en pacientes con AR y factores de riesgo cardiovascular (CV), es evidente que el riesgo de EP es 6 veces mayor con el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día que en el grupo de inhibidores del TNF. Esto se ve respaldado por las curvas de Kaplan-Meier, que muestran un riesgo sistemáticamente elevado de EP con el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con los inhibidores del TNF en función del tiempo. La relación dosis-respuesta también mostró una tendencia similar en el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), de manera que el mayor riesgo correspondió al uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día, así como un mayor riesgo de episodios trombóticos arteriales y de muerte (CV y por cualquier causa) con 10 mg dos veces al día en comparación con los inhibidores del TNF. El riesgo de episodios trombóticos arteriales y de muerte no aumentó en el grupo de 5 mg dos veces al día en comparación con los inhibidores del TNF.

Estos resultados coinciden con los de otros estudios clínicos en los que parece haber un mayor riesgo de episodios trombóticos (especialmente EP), que es más elevado con la administración de tofacitinib 10 mg dos veces al día que con la de tofacitinib 5 mg dos veces al día. Este aumento del riesgo se ha observado en los pacientes con AR que presentan un mayor riesgo de episodios CV (análisis de subgrupos de la población P123LTE con AR) y también ha sido insinuado por los episodios de EP que se produjeron en pacientes con CU tratados con 10 mg dos veces al día como mantenimiento (después de 8 semanas).

Se considera razonable que la relación (dependiente de la dosis) entre tofacitinib y los episodios trombóticos, incluida la EP, sea más destacada en los pacientes que ya presentan un mayor riesgo de enfermedad CV aparte de su enfermedad autoinmunitaria para la que está indicado el uso de tofacitinib. En ausencia de una explicación farmacodinámica clara de los episodios trombóticos, no se puede descartar un efecto trombógeno subyacente del tofacitinib.

Se considera que también existe un mayor riesgo de TVP, no solo de EP. Esto se basa en los resultados del estudio A3921133 en pacientes con AR y factores de riesgo CV, en el que se observó un aumento de la incidencia de EP y TVP dependiente de la dosis. Esto también se basa en la reflexión de que la EP suele ser una secuela de una TVP en la pelvis o las piernas, mientras que en el estudio, la aparición de manifestaciones de EP es por lo general unas tres veces más frecuente que la aparición de TVP (Heit, 2015¹).

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

Además, los datos de otros estudios clínicos indican que la mayor tasa de incidencia (TI)² de EP en el grupo de 10 mg dos veces al día corresponde a los pacientes con CU (0,25 [0,07-0,64]), seguidos de los tratados por AR (0,13 [0,08-0,21]), psoriasis (PsO) (0,09 [0,04-0,19]) y APs (0 [0,0-0,58]).

La mayor TI de EP en los pacientes con CU tratados con 10 mg dos veces al día no se puede explicar del todo por el mayor riesgo basal de EP en esta población de pacientes, ya que la TI es inferior entre los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día. Además, en los pacientes con AR, se observó una menor TI de EP entre los tratados con 5 mg que entre los tratados con 10 mg dos veces al día, aunque la diferencia entre ellos es muy pequeña. El análisis de la población agrupada restringida a los pacientes con factores de riesgo CV en la base de datos de ensayos también apunta a una posible relación dosis-respuesta para la EP. Incluso en los pacientes con mayor riesgo CV, la TI de EP es superior en los que recibieron 10 mg dos veces al día que en los que recibieron 5 mg dos veces al día. Estos resultados indican una posible relación entre dosis y respuesta que requiere una evaluación más exhaustiva.

Se necesita más información para evaluar el riesgo con diferentes indicaciones y pautas posológicas. Sin embargo, el riesgo elevado de EP observado en el estudio de AR asociado al uso de 10 mg de tofacitinib dos veces al día no se puede descartar en los pacientes con CU tratados también con 10 mg dos veces al día, que presentan un riesgo elevado de padecer EP.

Según la información actualmente disponible, el tofacitinib conlleva un riesgo de embolia pulmonar dependiente de la dosis. A tenor de los resultados intermedios del estudio A3921133, este riesgo es significativo para los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día. La embolia pulmonar (EP) es un acontecimiento grave y potencialmente mortal, y la obtención de una relación riesgo/beneficio favorable de Xeljanz dependerá de la capacidad de prevenir eficazmente este riesgo. En la actualidad no existen medidas adecuadas que reduzcan al mínimo el riesgo de EP en los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que presentan un mayor riesgo de padecer EP. Por consiguiente, dado el riesgo y la gravedad del acontecimiento, el PRAC recomendó la adopción de medidas provisionales para limitar el uso de tofacitinib en los pacientes en los que está indicado el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día, mientras que se lleva a cabo una revisión completa de los datos. Solo podrán recibir tofacitinib 10 mg dos veces al día aquellos pacientes sin factores de riesgo de EP.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Xeljanz, en concreto la necesidad de adoptar medidas provisionales en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, teniendo en cuenta los motivos establecidos en el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.
- El PRAC revisó los datos disponibles del estudio A3921133 sobre el aumento del riesgo de embolia pulmonar y de la mortalidad global en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que recibían 10 mg de tofacitinib dos veces al día como tratamiento de la artritis reumatoide.
- El PRAC concluyó que se observó una diferencia de importancia estadística y clínica en la incidencia de embolia pulmonar en el grupo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el grupo de tratamiento activo con inhibidores del TNF. La incidencia global de embolia pulmonar fue 6 veces superior en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al

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.

día que en el de inhibidores del TNF y unas 3 veces superior a la observada con tofacitinib en otros estudios del programa de desarrollo clínico de tofacitinib. También se observó un aumento de la mortalidad por cualquier causa en el grupo que recibió 10 mg dos veces al día.

- Por consiguiente, y teniendo en cuenta este riesgo grave, el PRAC considera que, hasta que se complete una revisión exhaustiva, es conveniente limitar el número de pacientes con factores de riesgo conocidos de embolia pulmonar que se exponen a tofacitinib 10 mg dos veces al día. Por lo tanto, el PRAC recomendó como medida provisional la modificación de la información sobre el producto para contraindicar el uso de tofacitinib 10 mg 2 v/D en pacientes con factores de riesgo conocidos de embolia pulmonar. El PRAC también introdujo advertencias relativas al riesgo de embolia pulmonar en la información sobre el producto.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Xeljanz (tofacitinib) sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones provisionales de la información sobre el producto. En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Xeljanz (tofacitinib).