

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Onderzoek A3921133 is een doorlopend open-label onderzoek waarin de veiligheid van tweemaal daags 5 mg tofacitinib (BID) en 10 mg tofacitinib (BID) wordt geëvalueerd in vergelijking met een tumornecrosefactorremmer (TNFi) bij patiënten met 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 Bureau ervan in kennis gesteld dat in onderzoek A3921133 een verhoogd risico op longembolie en overlijden is gerapporteerd. In deze klinische proef was de totale incidentie van longembolie in de arm met tweemaal daags 10 mg tofacitinib van het onderzoek 5,96 keer zo hoog als in de TNF-remmerarm, en ongeveer 3 keer zo hoog als tofacitinib in andere onderzoeken in het tofacitinibprogramma.

Naar aanleiding van de informatie die van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is ontvangen, is het Bureau begonnen met een beoordeling van het verhoogde risico van longembolie en overlijden bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren die zijn behandeld voor reumatoïde artritis met tweemaal daags 10 mg tofacitinib en het potentiële effect ervan op de vergunning voor het in de handel brengen van Xeljanz. Eind maart 2019 werd een rechtstreekse mededeling aan professionele zorgverleners verspreid om de voorschrijvers te informeren over de gegevens van onderzoek A3921133 in verband met deze risico's.

Gezien de ernst van de nieuwe gegevens en de mogelijke trombogene werking van tofacitinib moeten bovengenoemde bevindingen nader worden onderzocht. Hun effect en de impact van het risico van trombotische voorvallen, met name longembolie en diepe veneuze trombose, op de baten-risicobalans van het geneesmiddel in de toegestane indicaties en doses moeten worden beoordeeld.

Op 15 mei 2019 heeft de Europese Commissie overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 het Bureau verzocht advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Xeljanz moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Daarnaast heeft de EC het Bureau verzocht zo spoedig mogelijk advies uit te brengen over de vraag of voorlopige maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van dit geneesmiddel te waarborgen.

De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die door het PRAC voor Xeljanz worden aanbevolen op basis van de op dit moment beschikbare voorlopige gegevens. Deze voorlopige maatregelen laten de uitkomst van de lopende beoordeling krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Xeljanz bevat tofacitinib, een selectieve remmer van de Januskinase (JAK)-familie van kinasen. Tofacitinib is een JAK (Januskinase) 1-, 2- en 3-remmer. Het is een orale DMARD (ziektewijzigend antireumatisch middel). 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.

Uit de voorlopige resultaten van onderzoek A3921133 bij RA-patiënten met cardiovasculaire (CV)-risicofactoren blijkt dat met het gebruik van 10 mg tofacitinib BID het risico van longembolie 6-voudig is, in vergelijking met de TNF-remmer (TNFi)-arm. Dit wordt ondersteund door Kaplan-Meiercurves, waaruit blijkt dat er een voortdurend verhoogd risico bestaat van longembolie met het gebruik van 10 mg tofacitinib BID, ten opzichte van TNFi in de loop van de tijd. Er was ook een vergelijkbare dosis-responstrend in het risico op diepe veneuze trombose (DVT) met het hoogste risico voor 10 mg tofacitinib BID, en een hoger risico voor arteriële trombotische voorvallen en overlijden (CV en alle oorzaken) voor 10 mg BID in vergelijking met TNFi. De risico's voor arteriële trombotische voorvallen en voor overlijden waren in de 5 mg BID-groep niet verhoogd ten opzichte van TNFi.

Deze bevindingen zijn consistent met andere klinische onderzoeken waarbij er een verhoogd risico lijkt te zijn voor trombotische voorvallen (met name longembolie) dat groter is voor tofacitinib 10 mg BID dan voor tofacitinib 5 mg BID. Dit verhoogde risico is waargenomen bij RA-patiënten met een verhoogd risico op CV-voorvallen (RA P123LTE-subgroepanalyse) en wordt ook gesuggereerd door longembolie-voorvallen die optraden bij patiënten met UC die 10 mg BID als onderhoud gebruikten (na 8 weken).

Het wordt redelijk geacht dat een (dosisafhankelijke) relatie tussen tofacitinib en trombotische voorvallen, waaronder longembolie, een prominentere plaats krijgt bij patiënten die reeds een verhoogd risico voor CV-ziekte hebben, die verder gaat dan hun auto-immuunziekte die de indicatie vormt voor tofacitinib. Bij gebrek aan een duidelijke mechanistische verklaring voor trombotische voorvallen kan een onderliggende trombogene werking van tofacitinib niet worden uitgesloten.

Geoordeeld wordt dat er ook een verhoogd risico voor diepe veneuze trombose bestaat, niet alleen voor longembolie. Dit is gebaseerd op de resultaten van onderzoek A3921133 bij RA-patiënten met CV-risicofactoren, waarbij dosisafhankelijke toenames van longembolie en diepe veneuze trombose werden gezien. Dit is ook gebaseerd op de overweging dat longembolie gewoonlijk een vervolg van diepe veneuze trombose in het bekken of de benen is, terwijl het optreden van longembolie-manifestaties, vergelijkbaar met het onderzoek, normaliter ongeveer drie keer zoveel voorkomt als het optreden van diepe veneuze trombose (Heit 2015¹).

Voorts lijken de gegevens van andere klinische onderzoeken erop te wijzen dat de incidentie (IR)² van longembolie onder de 10 mg BID het hoogst was bij patiënten met UC (0,25 [0,07-0,64]), gevolgd

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.

door patiënten die voor RA werden behandeld (0,13 [0,08-0,21]), patiënten met psoriasis (PsO) (0,09 [0,04-0,19]) en patiënten met PsA (0 [0,0-0,58]).

De hogere IR van longembolie onder UC-patiënten op 10 mg BID kan niet volledig worden verklaard door het hogere achtergrondrisico voor longembolie in deze patiëntenpopulatie, aangezien de IR bij patiënten die worden behandeld met 5 mg BID lager is. Ook bij de patiënten met RA werd een lagere IR voor longembolie waargenomen onder de patiënten die met 5 mg werden behandeld in vergelijking met de 10 mg BID, hoewel het verschil tussen deze cijfers zeer gering is. Er wordt ook voorgesteld om de dosis-responsrelatie voor longembolie te bepalen voor de met CV uitgebreide gepoolde analyse van de onderzoeksdatabase. Zelfs onder patiënten met een hoger CV-risico is de IR van longembolie hoger voor patiënten op 10 mg BID in vergelijking met die op 5 mg BID. Deze bevindingen wijzen op een mogelijke dosis-responsrelatie die nader in detail moet worden beoordeeld.

Voor de beoordeling van het risico in verschillende indicaties en doseringsschema's is nadere informatie nodig. Het hoge risico op longembolie dat in het RA-onderzoek werd gezien en dat gelieerd wordt met tweemaal daags 10 mg tofacitinib kan echter niet worden uitgesloten voor UC-patiënten die ook tweemaal daags met 10 mg behandeld worden en die een hoog risico lopen om longembolie te ontwikkelen.

Op basis van de informatie die momenteel beschikbaar is, wordt tofacitinib in verband gebracht met een dosisafhankelijk risico op longembolie. Op basis van de tussentijdse resultaten van studie A3921133 is dit risico aanzienlijk voor patiënten die tweemaal daags 10 mg ontvangen. Longembolie is ernstig en levensbedreigend en een positieve baten-risicoverhouding van Xeljanz is afhankelijk van de mogelijkheid om dit risico effectief te voorkomen. Er zijn momenteel geen maatregelen genomen om het risico van longembolie voor patiënten die tweemaal daags 10 mg tofacitinib ontvangen en die een hoger risico lopen op het ontwikkelen van longembolie, op adequate wijze tot een minimum te beperken. Gezien het risico en de ernst van het voorval heeft het PRAC daarom voorlopige maatregelen aanbevolen om het gebruik van tofacitinib bij patiënten die in aanmerking komen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib te beperken, terwijl er aan een volledige evaluatie van de gegevens wordt gewerkt. Patiënten kunnen alleen tweemaal daags 10 mg tofacitinib ontvangen als zij geen risicofactoren voor longembolie hebben.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 als gevolg van gegevens inzake geneesmiddelenbewaking voor Xeljanz, en met name de noodzaak van voorlopige maatregelen overeenkomstig artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bestudeerd, rekening houdend met de in artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde redenen.
- Het PRAC heeft de beschikbare gegevens van onderzoek A3921133 beoordeeld over het verhoogde risico op longembolie en overlijden bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren die voor reumatoïde artritis werden behandeld met tweemaal daags (BID) 10 mg tofacitinib.
- Het PRAC kwam tot de conclusie dat er een statistisch en klinisch belangrijk verschil werd waargenomen in het optreden van longembolie bij de 10 mg tofacitinib BID-behandelarm ten opzichte van de actieve TNF-remmingscontrole. De totale incidentie van longembolie was zes maal hoger in de tweemaal daags 10 mg tofacitinibarm van het onderzoek in vergelijking met de TNF-remmerarm en ongeveer drie maal hoger dan tofacitinib in andere onderzoeken in het tofacitinibprogramma. Er werd ook een toename opgemerkt van overlijden door alle oorzaken in de 10 mg BID-arm.

- Het PRAC is, gelet op dit ernstige risico, dan ook van mening dat, totdat een grondig onderzoek is afgerond, het passend is om het aantal patiënten met bekende risicofactoren voor longembolie die aan tofacitinib 10 mg BID worden blootgesteld, te beperken. Daarom heeft het PRAC als voorlopige maatregelen aanbevolen de productinformatie te wijzigen om het gebruik van tofacitinib 10 mg BID te contra-indiceren bij patiënten met bekende risicofactoren voor longembolie. Het PRAC heeft in de productinformatie ook waarschuwingen opgenomen met betrekking tot het risico van longembolie.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicobalans van Xeljanz (tofacitinib) gunstig blijft mits de overeengekomen voorlopige wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht. Als gevolg daarvan beveelt het Comité de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Xeljanz (tofacitinib) aan.