

Anexă IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Studiul A3921 133 este un studiu cu medicație cunoscută, aflat în derulare, care evaluează profilul de siguranță asociat tratamentului cu tofacitinib în doză de 5 mg administrat de două ori pe zi (BID) și tofacitinib în doză de 10 mg BID comparativ cu cel cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală (tumour necrosis factor, TNF) (iTNF) la pacienți cu PR. Studiul este un studiu de tip obligație post-autorizare al cărui scop este de a determina riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare asociate utilizării tofacitinib la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau mai mult, care prezintă cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular, cum ar fi statusul de actual fumător, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat, antecedente de infarct miocardic, antecedente heredo-colaterale de boală coronariană, manifestări extra-articulare ale PR. Toți pacienții care au intrat în studiu erau tratați cu doze stabile de metotrexat ca terapie de fond.

La 12 februarie 2019, titularul autorizației de introducere pe piață (MAH) a informat Agenția că, în studiul A3921133, s-a raportat un risc crescut de embolie pulmonară (EP) și mortalitate globală. În cadrul acestui studiu clinic, incidența generală a EP a fost de 5,96 ori mai mare în brațul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi față de brațul de tratament cu un inhibitor al TNF și de aproximativ 3 ori mai mare față de valorile raportate pentru tofacitinib în alte studii din programul de dezvoltare clinică a tofacitinib.

Pe baza informațiilor primite de la titularul autorizației de introducere pe piață, Agenția a inițiat o evaluare a riscului crescut de EP și mortalitate globală la pacienții cu factori de risc cardiovascular care au primit tofacitinib în doză de 10 mg de două ori pe zi în tratamentul poliartritei reumatoide și a impactului potențial asupra autorizației de introducere pe piață pentru Xeljanz. La sfârșitul lunii martie 2019 a fost pusă în circulație o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății pentru a informa medicii prescriptori cu privire la datele provenite din studiul A3921133 referitoare la aceste riscuri.

Având în vedere importanța datelor nou apărute și potențialul efect trombogen al tofacitinib, rezultatele menționate anterior trebuie investigate suplimentar. Trebuie investigat impactul acestora, dar și impactul riscului de evenimente trombotice, în principal al EP și al trombozei venoase profunde, asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului, din perspectiva indicațiilor aprobate și a dozelor.

La 15 mai 2019, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de introducere pe piață pentru Xeljanz.

În plus, CE a solicitat agenției să emită cât mai curând posibil o recomandare cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a acestui medicament.

Recomandarea actuală se referă doar la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru Xeljanz, pe baza datelor preliminare disponibile în acest moment. Aceste măsuri provizorii nu aduc atingere rezultatului analizei aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Xeljanz conține tofacitinib, un inhibitor selectiv al familiei de kinaze Janus (JAK). Tofacitinibul este un inhibitor al JAK (kinaze Janus) 1, 2 și 3. Este un DMARD (medicament antireumatic care modifică evoluția bolii) cu administrare orală. Acțiunea de inhibare a JAK1 și JAK3 reduce semnalizarea pe calea interleukinelor (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) și a interferonilor de tip I/II, determinând modularea răspunsului imun și inflamator. În UE, Xeljanz a primit autorizație de introducere pe piață la 21 martie 2017, pentru tratamentul poliartritei reumatoide (PR). În iunie 2018, a fost aprobat pentru tratamentul

artritei psoriazice (APs), iar în iulie 2018 a fost aprobat și pentru tratamentul colitei ulcerative (CU). În EU, tofacitinibul este înregistrat sub formă de comprimate filmate în concentrație de 5 mg și 10 mg. Doza recomandată în tratamentul PR și APs este de 5 mg administrată de două ori pe zi, iar în tratamentul CU, doza recomandată este de 10 mg administrată de două ori pe zi în primele 8 săptămâni, ulterior doza fiind de 5 mg de două ori pe zi. La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat în 8 săptămâni, doza de inducție de 10 mg cu administrare de două ori pe zi poate fi utilizată pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi în terapia de întreținere. Terapia de inducție cu tofacitinib se întrerupe în cazul pacienților care nu prezintă semne de atingere a beneficiului terapeutic la 16 săptămâni. La unii pacienți, cum ar fi cei cu eșec la terapia anterioară cu un antagonist al factorului de necroză tumorală, se va avea în vedere continuarea tratamentului de întreținere cu doza de 10 mg administrată de două ori pe zi, în vederea menținerii beneficiului terapeutic. Pacienții care prezintă o diminuare a intensității răspunsului la terapia de întreținere cu tofacitinib în doză de 5 mg de două ori pe zi pot avea beneficii în urma creșterii dozei la 10 mg de tofacitinib cu administrare de două ori pe zi.

Pe baza rezultatelor preliminare ale studiului A3921133 la pacienți cu PR cu factori de risc cardiovascular (CV), se constată că riscul de apariție a EP este de 6 ori mai mare în asociere cu tofacitinib în doză de 10 mg BID, comparativ cu brațul de tratament cu inhibitor al TNF (iTNF). Aceste constatări sunt susținute de curbele Kaplan-Meier, care demonstrează că, în timp, riscul de EP asociat utilizării de tofacitinib în doză de 10 mg BID se menține constant crescut, comparativ cu tratamentul cu iTNF. De asemenea, a existat o tendință similară, de tip răspuns dependent de doză, în ceea ce privește riscul de tromboză venoasă profundă (TVP), cel mai înalt nivel de risc fiind asociat cu doza de tofacitinib 10 mg BID, dar și un risc crescut de evenimente trombotice arteriale și de deces (de cauză CV și de orice cauză) asociat dozei de 10 mg BID, comparativ cu utilizarea de iTNF. Riscul de evenimente trombotice arteriale și de deces nu a fost crescut în grupul de tratament cu doza 5 mg BID, comparativ cu tratamentul cu iTNF.

Aceste rezultate sunt concordante cu cele provenite din alte studii clinice în care s-a constatat un risc crescut de evenimente trombotice (mai ales EP), tofacitinib 10 mg BID fiind asociat cu un risc mai mare decât pentru tofacitinib 5 mg BID. Acest risc crescut a fost observat la pacienți cu PR care au prezentat un risc crescut de evenimente CV (analiza de subgrup P123LTE privind PR), însă evenimentele de tip EP care au survenit la pacienții cu CU tratați cu doza de 10 mg BID în terapia de întreținere (după încheierea perioadei inițiale de 8 săptămâni) sugerează același lucru.

Există percepția rezonabilă că o relație (dependentă de doză) între utilizarea de tofacitinib și evenimentele trombotice, inclusiv EP, devine mai evidentă la pacienții care prezintă risc crescut de patologii CV, în afară de boala autoimună care reprezintă indicația tratamentului cu tofacitinib. În absența unei explicații clare privind mecanismul patogen al evenimentelor trombotice, nu se poate exclude existența unui efect trombogen subiacent al tofacitinibului.

De asemenea, se consideră că există și un risc crescut de apariție a TVP, nu numai a EP. Această ipoteză se bazează pe rezultatele studiului A3921133 efectuat la pacienți cu PR și cu factori de risc CV, în cadrul căruia au fost observate creșteri dependente de doză ale incidenței EP și TVP. Acest fapt se bazează și pe ideea că EP este de obicei o consecință a TVP la nivelul pelvisului sau al membrelor inferioare, incidența EP atingând, în general, asemănător observațiilor din studiu, o valoare de trei ori mai mare decât incidența 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

În plus, datele provenite din alte studii clinice sugerează că incidența² EP la pacienți tratați cu doza de 10 mg BID a fost maximă în rândul pacienților cu CU (0,25 [0,07 - 0,64]), urmați de pacienții cu PR (0,13 [0,08 - 0,21]), cu psoriazis (PsO) (0,09 [0,04 - 0,19]) și, respectiv, cu APs (0 [0,0 - 0,58]).

Incidența mai mare a EP în rândul pacienților cu CU tratați cu doza de 10 mg BID nu se poate explica exclusiv prin nivelul implicit mai mare de risc pentru EP la această populație de pacienți, deoarece incidența la pacienții tratați cu doza de 5 mg BID este mai mică. De asemenea, s-a observat o incidență mai mică a EP în rândul pacienților cu PR tratați cu doza de 5 mg comparativ cu cea de 10 mg BID, însă diferența dintre valori este foarte mică. Există sugestii în ceea ce privește relația de tip doză-răspuns pentru EP în analiza bazei cumulate de date provenite din studii clinice cu includerea datelor CV. Chiar și în rândul pacienților cu risc CV mai mare, incidența EP este mai mare în cazul celor tratați cu doza de 10 mg BID comparativ cu cea de 5 mg BID. Aceste rezultate indică o posibilă relație de tip doză-răspuns care impune o evaluare suplimentară amănunțită.

Sunt necesare mai multe informații pentru a determina gradul de risc asociat diferitelor tipuri de indicații și scheme de administrare. Cu toate acestea, riscul mare de apariție a EP observat în studiul efectuat la pacienți cu PR asociat dozei de 10 mg tofacitinib cu administrare de două ori pe zi nu poate fi exclus în cazul pacienților cu CU tratați cu aceeași doză, expuși unui risc mare de apariție a EP.

Pe baza informațiilor disponibile în prezent, tofacitinibul se asociază cu un risc dependent de doză de embolie pulmonară. Potrivit rezultatelor preliminare provenite din studiul A3921133, acest risc este semnificativ la pacienți tratați cu doza de 10 mg de două ori pe zi. Embolia pulmonară (EP) este un eveniment sever, care pune în pericol viața, iar un raport beneficiu-risc pozitiv asociat cu Xeljanz depinde de posibilitatea de a preveni acest risc în mod eficient. În prezent, nu se aplică niciun fel de măsuri pentru a reduce la minimum în mod adecvat riscul de EP la pacienții tratați cu tofacitinib în doză de 10 mg de două ori pe zi, cu risc mai mare de apariție a EP. Prin urmare, având în vedere gradul de risc și severitatea evenimentului, PRAC a recomandat utilizarea unor măsuri provizorii pentru a restricționa utilizarea terapiei cu tofacitinib la pacienți eligibili pentru doza de 10 mg de două ori pe zi, în timp ce este în curs evaluarea completă a datelor. Pacienții pot primi tratament cu tofacitinib 10 mg BID numai dacă nu prezintă factori de risc pentru EP.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a considerat că procedura intră sub incidența articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență pentru Xeljanz, în special având în vedere necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în temeiul motivelor invocate la articolul 116 din Directiva 2001/83/CE.
- PRAC a analizat datele disponibile provenite din studiul A3921133 privind riscul crescut de embolie pulmonară și mortalitate globală la pacienți cu factori de risc cardiovascular care primesc tofacitinib în doză de 10 mg de două ori pe zi (BID) în tratamentul poliartritei reumatoide.
- PRAC a conchis că s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește incidența emboliei pulmonare asociată brațului de tratament cu tofacitinib în doză de 10 mg BID comparativ cu brațul în care s-a utilizat un inhibitor al TNF cu rol de control activ. Incidența generală a emboliei pulmonare a fost de 6 ori mai mare în brațul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi comparativ cu brațul de tratament cu un

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.

inhibitor al TNF din studiu și de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu valorile raportate pentru tofacitinib în alte studii din programul de dezvoltare clinică a tofacitinibului. De asemenea, s-a observat o creștere a mortalității de orice cauză în brațul de tratament cu doza de 10 mg BID.

- Prin urmare, având în vedere acest risc important, în opinia PRAC, limitarea numărului de pacienți cu factori cunoscuți de risc pentru embolie pulmonară expuși la tofacitinib în doză de 10 mg BID este adecvată, până la finalizarea evaluării amânunțite. Astfel, PRAC a recomandat măsuri provizorii de modificare a informațiilor referitoare la produs prin care să se contraindica utilizarea de tofacitinib în doză de 10 mg BID la pacienți cu factori cunoscuți de risc pentru embolie pulmonară. De asemenea, PRAC a introdus avertismente cu privire la riscul de embolie pulmonară în informațiile referitoare la produs.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Xeljanz (tofacitinib) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor provizorii convenite pentru informațiile referitoare la produs. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizația de introducere pe piață pentru Xeljanz (tofacitinib).