

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Studien A3921133 är en pågående öppen klinisk studie som utvärderar säkerheten för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen jämfört med en tumörnekrosfaktorhämmare (etanercept eller adalimumab) hos patienter med reumatoid artrit (RA). Studien är ett åtagande efter godkännandet ("Post-Authorisation Commitment") för att bedöma risken för kardiovaskulära händelser med tofacitinib hos patienter som är minst 50 år gamla och har minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, t.ex. rökare, patienter med högt blodtryck, höga kolesterolnivåer, diabetes mellitus, historik av hjärtinfarkt, historik av kranskärslssjukdom i familjen eller extraartikulär RA-sjukdom. Samtliga patienter inträdde i studien på stabila doser av metotrexat som bakgrundsbehandling.

Den 12 februari 2019 informerade innehavaren av godkännandet för försäljning Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) om att en förhöjd risk för lungemboli (PE) och total mortalitet hade rapporterats i studie A3921133. I denna kliniska prövning var den totala incidensen av PE 5,96 gånger högre i studiearmen som fick tofacitinib 10 mg två gånger om dagen jämfört med armen som fick TNF-hämmare, och cirka 3 gånger högre än tofacitinib i andra studier inom tofacitinib-programmet. Nämnden för data- och säkerhetsövervakning (DSMB) rekommenderade att studie A3921133 skulle modifieras genom att behandlingen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen avbröts. Viktigt att notera är att FDA satte som villkor för att prövningen skulle få fortsätta att deltagarna som hade tilldelats dosen 10 mg två gånger om dagen skulle få byta till den lägre dosen 5 mg två gånger om dagen.

Efter att informationen mottagits från innehavaren av godkännande för försäljning skickades ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC) ut i medlemsstaterna i slutet av mars 2019 för att informera förskrivare om de uppgifter som framkommit i studie A3921133. Vidare började EMA bedöma den ökade risken för PE och total mortalitet hos patienter som behandlades med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och dess potentiella inverkan på godkännandet för försäljning av Xeljanz i ett signalförfarande. Utifrån tillgänglig information och enligt bedömning under signalförfarandet drog PRAC slutsatsen att tofacitinib är förknippat med en dosberoende risk för PE.

Med tanke på hur allvarligt PE är och att den underliggande mekanismen är oklar beslutade PRAC att inverkan av dessa fynd på nytta-riskbalansen för tofacitinib för alla godkända indikationer och doser bör bedömas fullständigt, vilket ledde till en anmälan om hänskjutning. Med tanke på hur allvarlig risken är rekommenderade PRAC att tillfälliga åtgärder skulle införas medan granskningen pågick. Ett andra DHPC skickades ut i slutet av maj 2019 för att informera förskrivare om dessa tillfälliga åtgärder.

Xeljanz innehåller tofacitinib, som är en selektiv hämmare av januskinasfamiljen (JAK) av kinaser. Tofacitinib är en JAK1-, 2- och 3-hämmare och klassificeras som ett oralt sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD). Hämning av JAK1 och JAK3 försvagar signaleringen av interleukiner (IL2, 4, 7, 9, 15 och 21) och interferoner av typ I/II, vilket leder till en modulering av immun- och inflammationssvaret.

Den 21 mars 2017 beviljades Xeljanz ett godkännande för försäljning i EU för behandling av reumatoid artrit (RA). I juni 2018 godkändes det för behandling av psoriasisartrit (PsA), och i juli 2018 godkändes det även för behandling av ulcerös kolit (UC).

I EU är tofacitinib godkänt som en filmdragerad tablett på 5 mg och 10 mg. Den rekommenderade dosen för RA och PsA är 5 mg två gånger om dagen, och för UC är dosen 10 mg två gånger om dagen under de första 8 veckorna och därefter 5 mg två gånger om dagen. För patienter som inte uppnår tillräcklig terapeutisk nytta till vecka 8 kan induktionsdosen på 10 mg två gånger om

dagen förlängas i ytterligare 8 veckor (16 veckor totalt), följt av 5 mg två gånger om dagen för underhållsbehandling. Induktionsbehandlingen med tofacitinib ska avbrytas hos alla patienter som inte uppvisar tecken på terapeutisk nytta till vecka 16. För vissa patienter, såsom de med tidigare behandlingssvikt på tumörnekrosfaktorantagonister, bör man överväga att fortsätta underhållsbehandlingen med dosen 10 mg två gånger om dagen för att bibehålla den terapeutiska nyttan. Patienter som upplever ett minskat svar på underhållsbehandlingen med tofacitinib 5 mg två gånger om dagen kan ha nytta av en ökning till tofacitinib 10 mg administrerat två gånger om dagen.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Effekten av Xeljanz vid dess olika godkända indikationer har tidigare fastställts och ifrågasätts inte i det aktuella förfarandet.

Tillgängliga data visar att tofacitinib ökar risken för venös tromboembolism (DVT och PE) hos patienter med RA och PsA, i synnerhet hos patienter som behandlas med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och hos patienter med riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE) eller riskfaktorer för kardiovaskulära händelser. Data från patienter som lider av ulcerös kolit (UC) är något begränsade men visar inte någon ökad risk för VTE i en population som redan vid baslinjen har en ökad risk för trombotiska händelser. Risken för VTE verkar dock vara högre hos UC-patienter i remission. Eftersom man utgår ifrån att trombotiska händelser har en gemensam verkningsmekanism kan resultaten från RA-studien (A3921133) – med viss försiktighet – extrapoleras till andra indikationer.

När det gäller mortaliteten (med hänsyn till data från perioder med läkemedel och de 28 dagarna utan läkemedel) visar interimsanalyserna av studie 1133 en på gränsen till signifikant ökning på 2 gånger för den låga tofacitinib-dosen och en signifikant ökning på 3 gånger för den höga dosen, jämfört med aktiv kontroll med TNFi. Detta berodde delvis på en högre mortalitetsfrekvens på grund av infektioner för tofacitinib. Mortalitetsfrekvensen på grund av hjärthändelser var två gånger så hög för dosen 10 mg två gånger om dagen jämfört med den aktiva kontrollen (TNFi), vilket inte kan förklaras av en ökning av PE-händelser. En högre mortalitetsfrekvens för 10 mg jämfört med 5 mg är inte uppenbar i andra studier.

Reumatoid artrit och psoriasisartrit

PRAC drog slutsatsen att den dosberoende risken för trombotiska händelser visserligen är allvarlig och kan vara livshotande men kan hanteras med lämpliga riskminimeringsåtgärder.

I studie 1133 var storleksordningen för risken för lungemboli i genomsnitt blygsam för den låga dosen 5 mg två gånger om dagen (i motsats till armen med 10 mg-dosen), vilket är standarddosen för artritindikationerna (incidens 0,27 per 100 patientår (95 procent CI 0,12–0,52) additiv risk 1,8 /1000 patientår). Viktigt är att RA-patienter redan har en populationsrisk för trombotiska händelser jämfört med den allmänna populationen. I närvaro av en eller flera riskfaktorer för PE/DVT finns det dock belegg för att risken för PE/DVT är förhöjd även för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen jämfört med anti-TNF.

Därför bör behandling med tofacitinib av patienter med ytterligare riskfaktorer för PE/DVT utvärderas noga. PRAC ansåg därför att det skulle betonas i produktresumén att den rekommenderade dosen 5 mg två gånger om dagen inte bör överskridas för RA och PsA. Efter samråd med experter vid ett särskilt möte drog PRAC även slutsatsen att den tillfälliga kontraindikationen inte var nödvändig. Experterna ansåg i stället att patienter med kända VTE-riskfaktorer fortfarande kunde behandlas med tofacitinib förutsatt att lämpliga

riskminimeringsåtgärder införs och att behandlande läkare iakttar försiktighet (inklusive att om möjligt undvika orala preventivmedel och andra riskfaktorer för VTE).

Även den observerade ökningen av mortaliteten i de preliminära analyserna av studie 1133 inger betänkligheter. Den ökade mortaliteten återspeglas dock inte i de andra långsiktiga förlängningsstudierna av RA utöver 1133 för 5 mg- och 10 mg-dosen. I dessa studier fick patienterna byta, och därmed är den observerade kontrasten/skillnaden mindre. Mortaliteten ingår som ett utfall i de pågående PASS-studierna, vilket över tid kan ge mer information om mortaliteten med 5 mg tofacitinib jämfört med andra behandlingar.

Den vanligaste dödsorsaken för 5 mg jämfört med anti-TNF var allvarliga infektioner, medan den vanligaste dödsorsaken för 10 mg-dosen var kardiovaskulära händelser. En skrivning har lagts till i produktresumén för att ytterligare betona att dosen 10 mg inte bör användas för RA och PsA.

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads utvärdera om det gick att identifiera patienter som löpte ökad risk att dö under behandling med tofacitinib. Det gick inte att identifiera tydliga riskfaktorer, men för patienter kring 65 år och uppåt var mortalitetsrisken större. Denna ökning var större för tofacitinib jämfört med anti-TNF och kunde huvudsakligen tillskrivas allvarliga infektioner. En varning har tagits med i produktresumén som betonar att tofacitinib endast bör övervägas för patienter över 65 år om det inte finns någon annan lämplig alternativ behandling och utbildningsmaterialet har ändrats i enlighet med detta.

Trots att risken för PE och mortalitet ansågs vara mycket allvarlig drog PRAC så som nämns ovan slutsatsen att risken kan hanteras på lämpligt sätt genom att varningar tas med för patienter som löper ökad risk för trombotiska händelser.

Ulcerös kolit

Inflammatorisk tarmsjukdom är i sig förknippad med en ungefär tvåfaldigt ökad [relativ risk 2,20 (95 procent CI 1,83–2,65)] risk för VTE jämfört med en allmän population utan inflammatorisk tarmsjukdom³. Vidare är VTE hos UC-patienter förknippad med betydande morbiditet och mortalitet, och mortaliteten på grund av lungemboli är högre hos IBD-patienter än i den allmänna populationen^{1,2}.

Varken PE eller DVT observerades vid induktionsbehandling med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen i studierna A3921094 och A3921095 hos UC-patienter med måttlig till svår sjukdomsaktivitet. Venösa tromboembolismhändelser i form av PE (n= 4 av 1157) och DVT (n= 1 av 1157) observerades dock vid långvarig behandling (dvs. 217 till 1149 dagar) med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen hos UC-patienter i remission. Alla respektive patienter hade en eller flera riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Trots det begränsade antalet observerade VTE-fall hos UC-patienter som behandlats med tofacitinib noteras det att alla fall av VTE inträffade under underhållsbehandling med tofacitinib i dosen 10 mg två gånger dagligen, medan inga VTE-fall observerades vid induktionsbehandling med tofacitinib med samma dosering. Dessa resultat visar att sjukdomsaktivitet kan vara relevant vid utvärdering av risken för VTE hos UC-patienter. Tofacitinib kan minska den absoluta risken för VTE hos patienter med aktiv UC tack vare sina antiinflammatoriska egenskaper. På grund av att inflammation (nästan) inte föreligger hos patienter med UC i remission kompenserar tofacitinibs antiinflammatoriska egenskaper inte för

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.

dess trombogena potential. Detta skulle förklara varför alla VTE-fall observerades under underhållsbehandling med tofacitinib för UC i remission.

Trots begränsat med data om risken för VTE under underhållsbehandling med tofacitinib mot UC jämfört med RA är det rimligt att tofacitinib kan öka risken för VTE hos UC-patienter liksom det visades för RA-patienter, eftersom det är osannolikt att säkerhetsprofilen för den aktiva substansen tofacitinib i sig skulle skilja sig väsentligt mellan olika indikationer. Därför är de ovannämnda varningarna relevanta även för denna indikation.

För patienter som löper ökad risk för venösa tromboemboliska händelser (t.ex. fetma, hög ålder, historik av VTE) rekommenderas underhållsbehandling med tofacitinib 10 mg inte för patientfall med UC som har kända VTE-riskfaktorer, annat än om ingen lämplig alternativ behandling finns att tillgå. En varning om detta har lagts in i produktinformationen. Fortsatt behandling med dosen 10 mg ska vara så kort som möjligt för dessa patienter.

Sammanfattningsvis tillåter tillgängliga data inga definitiva slutsatser om risken för VTE hos UC-patienter som behandlas med tofacitinib jämfört med RA-patienter som behandlas med tofacitinib. Hos RA-patienter visades dock en dosberoende ökning av VTE-händelser och allvarliga infektioner vid behandling med tofacitinib. Det är rimligt att anta att liknande effekter kan uppträda hos UC-patienter. Den tofacitinibrelaterade risken för VTE förefaller vara högre hos patienter vars sjukdom inte är aktiv, dvs. som är i remission. Det är inte känt i vilken grad den VTE-risk hos RA-patienter som observerades i 1133-studien kan extrapoleras till UC-patienter. I vilket fall är nytta-riskbalansen fortfarande positiv för tofacitinib som behandling av UC. Hos patienter med kända riskfaktorer för VTE bör behandling med tofacitinib användas med försiktighet oberoende av indikation och dosering. Dessutom bör underhållsbehandling med 10 mg tofacitinib två gånger dagligen förskrivas för kortast möjliga period baserat på en noggrann avvägning mellan nytta och risk för varje enskild patient.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansdata för Xeljanz (tofacitinib).
- PRAC bedömde samtliga data som lämnades in under hänskjutningen avseende risken för venös tromboembolism och total mortalitet, inklusive de skriftliga svaren från innehavaren av godkännande för försäljning samt utfallet av samrådet vid ett särskilt expertgruppsmöte.
- PRAC drog slutsatsen att tofacitinib är förknippat med en ökad risk för venösa tromboemboliska händelser (VTE), både djup ventrombos och lungemboli, i synnerhet hos patienter med riskfaktorer för venös tromboembolism. Vidare drog PRAC slutsatsen att risken för venösa tromboembolismhändelser är dosberoende.
- PRAC drog slutsatsen att resultaten från studie A3921133 med patienter med reumatoid artrit är relevanta även för övriga indikationer, trots att data för patienter med ulcerös kolit och psoriasisartrit är begränsade.
- Baserat på interimanalyserna av studie A3921133 drog PRAC även slutsatsen att det finns en potentiell risk avseende ökad mortalitet. Detta berodde delvis på en högre mortalitetsfrekvens på grund av allvarliga infektioner för tofacitinib. Detta var särskilt

tydligt för patienter från 65 år och uppåt, och för dessa patienter bör tofacitinib därför endast övervägas om ingen annan lämplig behandling finns att tillgå.

- För att minimera dessa risker rekommenderade PRAC att varningar införs i produktinformationen om den ökade risk för VTE som observerats hos patienter som tar tofacitinib, i synnerhet patienter med kända riskfaktorer för VTE. PRAC rekommenderade även att behandling med tofacitinib avbryts för patienter med misstänkt VTE.
- Vidare införde PRAC en varning om att tofacitinib 10 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling inte rekommenderas för patienter med UC som har kända riskfaktorer, annat än om ingen lämplig alternativ behandling finns att tillgå. Klargöranden om doseringen har även lagts till särskilt för UC-patienter som får underhållsbehandling.
- PRAC rekommenderade motsvarande uppdatering av utbildningsmaterialen.
- PRAC samtyckte även till ett brev till hälso- och sjukvården och tidpunkter för distribution av brevet.

Mot denna bakgrund anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Xeljanz (tofacitinib) är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen och att ytterligare riskminimeringsåtgärder införs.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Xeljanz (tofacitinib) ändras.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.