

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El estudio clínico A3921133 es un ensayo abierto en curso para evaluar la seguridad de tofacitinib 5 mg dos veces al día (BID) y tofacitinib 10 mg BID en comparación con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (etanercept o adalimumab) en pacientes con artritis reumatoide (AR). El estudio se realizó con el fin de cumplir con la obligación posterior a la autorización de evaluar el riesgo de episodios cardiovasculares con tofacitinib en pacientes a partir de 50 años que presentan 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 Europea de Medicamentos (EMA) 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 bajo 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. El Comité de Supervisión de Seguridad de los Datos (DSMB, por sus siglas en inglés) recomienda modificar el estudio A3921133 para suspender el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día (BID). Cabe destacar que la FDA condicionó la continuación del ensayo a que a los sujetos asignados a la dosis de 10 mg dos veces al día se les cambiara la dosis a una inferior de 5 mg dos veces al día.

A finales de marzo de 2019, a raíz de la información recibida del TAC, se distribuyó una comunicación directa entre los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) en todos los Estados miembros para informar a los responsables de la prescripción médica acerca de los datos obtenidos del estudio A3921133. Además, la EMA comenzó a evaluar el elevado riesgo de EP y de mortalidad global en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día y su posible impacto en la autorización de comercialización de Xeljanz en un procedimiento sobre señales de farmacovigilancia. De acuerdo con la información disponible y evaluada durante el procedimiento sobre señales, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) concluyó que tofacitinib está asociado a un riesgo de EP dependiente de la dosis.

En vista de la gravedad de la EP y de las incertidumbres que suscita el mecanismo subyacente, el PRAC decidió que el impacto de estos datos sobre la relación beneficio-riesgo de tofacitinib en todas las indicaciones y dosis autorizadas debe ser evaluado en su totalidad, resultando en una notificación de procedimiento de arbitraje. En vista de la gravedad que comporta el riesgo, el PRAC recomendó introducir medidas provisionales mientras la revisión estaba en curso. Se distribuyó un segundo DHPC a finales de mayo de 2019 para informar a los responsables de la prescripción médica acerca de estas medidas provisionales.

Xeljanz contiene tofacitinib, un inhibidor selectivo de la familia de las cinasas Janus (JAK). El tofacitinib es un inhibidor de las JAK 1, 2 y 3 y está clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) para administración por vía oral. La inhibición de JAK1 y JAK3 atenúa la señalización de interleucinas (IL2, 4, 7, 9, 15 y 21) e interferones de tipo I/II, lo que resulta en una modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

El 21 de marzo de 2017, Xeljanz recibió una autorización de comercialización en la UE para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En junio de 2018 se aprobó su utilización 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 adecuado 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 para 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 (TNF, por sus siglas en inglés), se debe valorar la prolongación de la dosis de 10 mg dos veces al día como mantenimiento a fin de 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 pueden beneficiarse de un incremento de la dosis de tofacitinib de hasta 10 mg dos veces al día.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La eficacia de Xeljanz en sus distintas indicaciones aprobadas se ha establecido previamente y no se cuestiona en el presente procedimiento.

Los datos disponibles muestran que tofacitinib aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TVP y EP) en pacientes con AR y APs, especialmente en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg BID (dos veces al día) y, sobre todo, en pacientes con factores de riesgo de padecer tromboembolismo venoso, así como factores de riesgo en episodios cardiovasculares. Los datos de pacientes afectados de CU, aunque hasta cierto punto limitados, no indican un elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en una población que ya presenta un elevado riesgo inicial de episodios trombóticos. Sin embargo, el riesgo de TEV parece ser mayor en los pacientes con CU en remisión. Puesto que asumimos que los episodios trombóticos comparten un modo de acción común, los resultados obtenidos del estudio de AR (A3921133) pueden —con cautela— extrapolarse a otras indicaciones.

Por lo que respecta a la mortalidad (considerando los datos relativos a los días en tratamiento y los 28 días sin tratamiento), los análisis provisionales del estudio 1133 indican un incremento significativo límite de dos veces para la dosis inferior de tofacitinib y un incremento significativo de tres veces para la dosis superior, en comparación con el control activo TNFi. Esto fue causado en parte por una tasa de mortalidad mayor debido a las infecciones por tofacitinib. Las tasas de mortalidad debido a episodios cardíacos fueron de aproximadamente el doble para la dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con los controles activos, lo que no puede explicarse por un aumento de los episodios de EP. En otros estudios no se aprecia una mayor tasa de mortalidad para los 10 mg en comparación con 5 mg.

Artritis reumatoide y artritis psoriásica

El PRAC concluyó que el riesgo dependiente de la dosis de los episodios trombóticos, aunque sea serio y potencialmente mortal, puede gestionarse con la aplicación de medidas adecuadas de minimización de riesgos.

En el estudio 1133, la magnitud del riesgo de embolia pulmonar fue, como promedio, moderado en el caso de la dosis de 5 mg dos veces al día (en contraste con el grupo de la dosis de 10 mg), que es la dosis estándar para las indicaciones de artritis (tasa de incidencia de 0,27 por 100 pacientes-año (IC del 95 % 0,12-0,52) riesgo adicional de 1,8/1000 pacientes-año). Cabe señalar que los

pacientes con AR constituyen ya una población de riesgo en el caso de episodios trombóticos, en comparación con la población general. Sin embargo, en presencia de uno o más factores de riesgo para EP/TVP se ha demostrado que el riesgo para EP/TVP también aumenta para tofacitinib 5 mg dos veces al día, en comparación con anti-TNF.

Por consiguiente, el tratamiento con tofacitinib en pacientes con factores de riesgo adicionales para EP/TVP debe ser cuidadosamente evaluado. De esta manera, el PRAC consideró que en la ficha técnica o resumen de las características del producto habrá de subrayarse que no debe excederse la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día para AR y APs. Previa consulta con expertos en una reunión ad hoc, el PRAC también concluyó que la contraindicación provisional no se estimó necesaria. En cambio, los expertos consideraron que los pacientes con factores de riesgo con TEV podían recibir tratamiento con tofacitinib si el médico tratante tomaba las medidas de mitigación de riesgos adecuadas y un enfoque cauteloso individual (que incluyera evitar la contracepción oral y otros factores de riesgo para TEV cuando sea posible).

El incremento de la mortalidad observado en los análisis preliminares del estudio 1133 también son motivo de preocupación. Sin embargo, el incremento de la mortalidad no se refleja en otros estudios, aparte del 1133 de extensión a largo plazo, para las dosis de 5 mg y 10 mg. Se permitió el intercambio de pacientes en esos estudios y por ello, el contraste o diferencia observados son menores. Se ha incluido la mortalidad como resultado en los estudios PASS en curso existentes, lo que, con el tiempo, puede proporcionar información adicional sobre la mortalidad de tofacitinib 5 mg, en comparación con otros tratamientos.

Las causas de mortalidad más frecuentes para 5 mg, en comparación con anti-TNF, fueron las infecciones graves, mientras que para la dosis de 10 mg fueron las muertes de origen cardiovascular. Se ha introducido una declaración en la ficha técnica o resumen de las características del producto para destacar aún más que la dosis de 10 mg no debe utilizarse para AR y APs.

Se pidió al TAC que evaluase si era posible identificar a los pacientes con un mayor riesgo de muerte durante el tratamiento con tofacitinib. Aunque no fue posible identificar claramente los factores de riesgo, en los pacientes de alrededor de 65 años o más aumenta el riesgo de mortalidad. Este incremento fue mayor en el caso de tofacitinib, comparado con anti-TNF, y se atribuyó principalmente a las infecciones graves. Se ha incluido una advertencia en la ficha técnica o resumen de las características del producto, destacando que tofacitinib solo deberá tenerse en cuenta en pacientes mayores de 65 años si no existen tratamientos alternativos adecuados y los materiales divulgativos fueron modificados en consecuencia.

Como se ha mencionado anteriormente, aunque el riesgo de EP y mortalidad se consideró muy grave, el PRAC concluyó que el riesgo podía gestionarse adecuadamente con la inclusión de advertencias para pacientes expuestos a un riesgo elevado de episodios trombóticos.

Colitis ulcerosa

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un incremento de aproximadamente el doble [riesgo relativo de 2,20 (IC del 95 % 1,83-2,65)] de riesgo de TEV, en comparación con la población general sin enfermedad inflamatoria intestinal³. Además, el TEV en pacientes con CU se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad, con mayores tasas de mortalidad de embolia pulmonar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que entre la población general^{1,2}.

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.”

No se observó EP ni TVP tras el tratamiento de inducción con tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios A3921094 y A3921095 en pacientes con CU activa de grado moderado a grave. No obstante, se observaron acontecimientos tromboembólicos venosos de EP (n = 4 de 1157) y de TVP (n = 1 de 1157) tras un tratamiento prolongado (es decir, de 217 a 1149 días) con tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con CU en remisión. Todos los pacientes respectivos presentaban uno o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. A pesar del limitado número de casos de TEV entre los pacientes con CU tratados con tofacitinib, se aprecia que todos los casos de TEV tuvieron lugar durante el tratamiento de mantenimiento de tofacitinib a dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día y, en cambio, no se observaron casos de TEV en el tratamiento de inducción con tofacitinib a la misma dosis. Estos resultados muestran que la actividad de la enfermedad puede ser relevante con respecto a la evaluación del riesgo de TEV en pacientes con CU. Tofacitinib puede reducir el riesgo absoluto de TEV en pacientes con CU activa, en virtud de sus propiedades antiinflamatorias. Debido a la ausencia (completa) de inflamación en pacientes con CU en remisión, las propiedades antiinflamatorias de tofacitinib no se compensarán con el potencial trombogénico de tofacitinib. Esto explicaría por qué todos los casos de TEV se observaron durante la terapia de mantenimiento para la CU en remisión.

Pese a los limitados datos sobre el riesgo de TEV durante la terapia de mantenimiento de tofacitinib para la CU, comparado con la AR, es verosímil que tofacitinib pueda incrementar el riesgo de TEV en pacientes con CU, como se demostró en pacientes con AR, ya que es poco probable que el perfil de seguridad del principio activo de tofacitinib por sí mismo varíe sustancialmente en las diferentes indicaciones. Por lo tanto, las advertencias mencionadas anteriormente también son relevantes en esta indicación.

En pacientes que presentan mayor riesgo de episodios tromboembólicos (p. ej., obesidad, edad avanzada o antecedentes de TEV), el tratamiento de mantenimiento con tofacitinib 10 mg no se recomienda en pacientes con CU que presenten factores de riesgo de TEV conocidos, salvo que no existan tratamientos alternativos disponibles adecuados. En consecuencia, se ha incluido una advertencia en la información sobre el producto. El tratamiento adicional con la dosis de 10 mg debe ser tan corto como sea posible en estos pacientes.

En resumen, los datos disponibles no permiten extraer conclusiones definitivas con respecto al riesgo de TEV en pacientes con CU tratados con tofacitinib, en comparación con los pacientes con AR tratados con tofacitinib. Sin embargo, en pacientes con AR se ha demostrado un aumento de TEV dependiente de la dosis e infecciones graves tras el tratamiento con tofacitinib. Es factible que puedan tener lugar efectos similares en pacientes con CU. El riesgo de TEV relacionado con tofacitinib parece ser más mayor en pacientes sin ninguna enfermedad activa, es decir, enfermedad en remisión. Se desconoce hasta qué punto las observaciones con respecto al riesgo de TEV detectado en pacientes con AR en el estudio 1113 pueden extrapolarse a pacientes con CU. No obstante, la relación beneficio-riesgo de tofacitinib en el tratamiento de la CU sigue siendo positiva. En pacientes con factores de riesgo conocidos para TEV, el tratamiento con tofacitinib debe realizarse con precaución, independientemente de la indicación y posología. Además, el tratamiento de mantenimiento de tofacitinib 10 mg debe recetarse para la menor duración de tiempo posible, en función de una ponderación cuidadosa de beneficios y riesgos en cada paciente individual.

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.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia para Xeljanz (tofacitinib),
- El PRAC consideró la totalidad de los datos enviados durante la consulta en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso y mortalidad global, incluidas las respuestas presentadas por el titular de la autorización de comercialización por escrito, así como el resultado de una consulta en la reunión del grupo ad hoc de expertos,
- El PRAC concluyó que tofacitinib se asocia a un incremento de los riesgos de episodios tromboembólicos venosos, tanto para la trombosis venosa profunda, como para la embolia pulmonar, especialmente en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso. Asimismo, el PRAC concluyó que el riesgo de episodios tromboembólicos venosos es dependiente de la dosis.
- El PRAC concluyó que aunque los datos de los pacientes con colitis ulcerosa y artritis psoriásica son limitados, los resultados obtenidos del estudio A3921133 en pacientes con artritis reumatoide son relevantes para otras indicaciones.
- Sobre la base de los análisis provisionales del estudio A3921133, el PRAC concluyó también que existe un riesgo potencial de aumento de la mortalidad. Esto se debe en parte a una tasa de mortalidad mayor debido a infecciones graves por tofacitinib. Dado que esta situación se ha observado en particular en pacientes mayores de 65 años y como tal, solo debería considerarse el uso de tofacitinib en estos pacientes si no existen tratamientos alternativos adecuados.
- Para mitigar estos efectos, el PRAC recomendó la introducción de advertencias en la información sobre el producto, con relación al incremento del riesgo de TEV observado en pacientes que toman tofacitinib, especialmente para pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV. El PRAC también recomendó suspender el tratamiento con tofacitinib en pacientes con sospecha de TEV.
- Asimismo, el PRAC introdujo la advertencia de que no se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU que presentan factores de riesgo de TEV conocidos, salvo que no existan tratamientos alternativos disponibles adecuados. Se han añadido aclaraciones sobre la posología, en particular para pacientes con CU en tratamiento de mantenimiento.
- Por tanto, el PRAC recomendó actualizar en consonancia los materiales divulgativos.
- El PRAC también acordó una comunicación directa para profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo-beneficio de Xeljanz (tofacitinib) sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo adicionales.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Xeljanz (tofacitinib).

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.