

Liite IV
Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Tutkimus A3921 133 on käynnissä oleva avoin tutkimus, jossa arvioidaan tofasitinibin 5 mg kahdesti vuorokaudessa (BID) sekä tofasitinibin 10 mg kahdesti vuorokaudessa turvallisuutta verrattuna tuumorinekroositekijän estäjään (TNFi) potilailla, joilla on nivelreuma. Tutkimus on luvan myöntämisen jälkeinen sitoumus, jonka tarkoituksena on arvioida tofasitinibiin liittyviä sydän- ja verisuonistotapahtumien riskiä vähintään 50-vuotiailla potilailla, joita koskee ainakin yksi sydämeen ja verisuonistoon liittyvä lisäriskitekijä, kuten tupakointi, korkea verenpaine, korkeat kolesterolitasot, diabetes, aiempi sydäninfarktihistoria, sepelvaltimotauti suvussa, nivelten ulkopuolinen reumasairaus. Kaikki tutkimukseen osallistuvat potilaat saivat peruslääkityksenä metotreksaattia tasaisella annostuksella.

Myyntiluvan haltija (MAH) tiedotti Euroopan lääkevirastolle 12. helmikuuta 2019, että tutkimuksessa A3921133 on raportoitu kasvanut keuhkoembolian riski ja kokonaiskuolleisuus. Kyseisessä kliinisessä kokeessa keuhkoembolian kokonaisilmaantuvuus oli 5,96-kertaisesti suurempi tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä verrattuna TNF-estäjiä saaneiden ryhmään sekä noin kolminkertaisesti suurempi verrattuna tofasitinibiin muissa tofasitinibiohjelman tutkimuksissa.

Myyntiluvan haltijalta saatujen tietojen perusteella virasto ryhtyi arvioimaan kasvanutta keuhkoembolian riskiä ja kokonaiskuolleisuutta potilailla, joilla on sydämeen ja verisuonistoon liittyviä riskitekijöitä ja jotka saavat nivelreuman hoitoon tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa, sekä sen mahdollista vaikutusta Xeljanz-valmisteen myyntilupaan. Maaliskuun lopussa 2019 lähetettiin terveydenhuollon ammattilaisille suora tiedote, jossa kerrottiin lääkkeen määrääjille tutkimuksesta A3921133 saaduista, kyseisiin riskeihin liittyvistä tiedoista.

Ilmenneiden tietojen vakavuuden sekä tofasitinibin mahdollisen trombogeenisen vaikutuksen vuoksi edellä mainittuja havaintoja on tutkittava lisää. On arvioitava, millainen vaikutus niillä sekä tromboottisten tapahtumien, erityisesti keuhkoembolian ja syvän laskimon tromboosin, riskillä on lääkevalmisteen riski-hyötysuhteeseen hyväksytyjen käyttöaiheiden ja annosten osalta.

Euroopan komissio pyysi 15. toukokuuta 2019 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Xeljanz-valmisteen myyntilupa säilyttää vai pitäisikö sitä muuttaa tai peruuttaa se väliaikaisesti tai kokonaan.

Lisäksi Euroopan komissio pyysi virastoa antamaan mahdollisimman pian lausunnon siitä, edellyttääkö kyseisen lääkevalmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistaminen väliaikaisia toimenpiteitä.

Tämä suositus liittyy ainoastaan Xeljanz-valmistetta koskeviin väliaikaisiin toimiin, joita PRAC suosittelee tällä hetkellä saatavissa olevien alustavien tietojen perusteella. Kyseiset väliaikaiset toimet eivät vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen käynnissä olevan arvioinnin tulokseen.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Xeljanz sisältää tofasitinibia, joka on selektiivinen Janus-kinaasiperheen estäjä. Tofasitinibi on Janus-kinaasin (JAK) 1, 2 ja 3 estäjä. Se on suun kautta otettava tautiprosessia hidastava reumalääke (DMARD). JAK1:n ja JAK3:n estyminen heikentää interleukiinien (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) sekä tyypin I/II interferonien signaalinvälitystä, mikä muuttaa immuunivastetta ja tulehdusvastetta. EU:ssa Xeljanz-valmistelle myönnettiin 21. maaliskuuta 2017 myyntilupa nivelreuman hoitoon. Kesäkuussa 2018 valmiste hyväksyttiin nivelpsoriaasin hoitoon ja heinäkuussa 2018 se hyväksyttiin lisäksi haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. EU:ssa tofasitinibi on rekisteröity 5 ja 10 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina. Suositeltu annos nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidossa on 5 mg kahdesti vuorokaudessa.

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa suositeltu annos on 10 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 8 viikon ajan ja sen jälkeen 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Sellaisten potilaiden osalta, jotka eivät saa riittävää hoidollista etua viikkoon 8 mennessä, induktioannosta 10 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidollista etua viikkoon 16 mennessä, tofasitinibi-induktiohoito pitää lopettaa. Joillakin potilailla (esim. potilailla, joilla hoito tuumorinekroositekijän antagonisteilla on aiemmin epäonnistunut) on harkittava annoksen 10 mg kahdesti vuorokaudessa jatkamista ylläpito-hoidossa, jotta hoidollinen etu säilyy. Potilaat, joiden vaste tofasitinibin ylläpitohoitoon annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa heikkenee, voivat hyötyä tofasitinibiannoksen suurentamisesta 10 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Tutkimuksen A3921133 alustavista tuloksista nivelreumapotilailla, joilla on sydämeen ja verisuonistoon liittyviä riskitekijöitä, ilmenee, että käyttämällä tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa keuhkoembolian riski on kuusinkertainen verrattuna TNF-estäjiä (TNFi) saaneiden ryhmään. Tätä havaintoa tukevat Kaplan–Meierin käyrät, jotka osoittavat, että keuhkoembolian riski kasvaa ajan mittaan johdonmukaisesti verrattuna TNF-estäjiin, kun käytetään tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa. Lisäksi havaittiin vastaava annosvastetrendi syvän laskimon tromboosin riskissä, joka oli suurimmillaan annoksella tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa, sekä suurempi valtimoiden tromboottisten tapahtumien ja kuoleman (sydämeen ja verisuonistoon liittyvät ja muut syyt) riski annoksella 10 mg kahdesti vuorokaudessa verrattuna TNF-estäjiin. Valtimoiden tromboottisten tapahtumien ja kuoleman riskit eivät kasvaneet 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä verrattuna TNF-estäjiin.

Nämä havainnot ovat yhdenmukaisia muiden kliinisten tutkimusten kanssa, joissa vaikuttaa olevan kohonnut tromboottisten tapahtumien (erityisesti keuhkoembolian) riski, joka on suurempi tofasitinibilla 10 mg kahdesti vuorokaudessa kuin tofasitinibilla 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Kyseinen kohonnut riski on havaittu nivelreumapotilailla, joilla on kohonnut sydämeen ja verisuonistoon liittyvien tapahtumien riski (RA P123LTE, osajoukon analyysi), ja siihen viittaavat myös keuhkoemboliatapahtumat, joita esiintyi haavaisesta paksusuolitulehduksesta kärsivillä potilailla, jotka käyttivät ylläpito-hoidossa annosta 10 mg kahdesti vuorokaudessa (8 viikon jälkeen).

Arvioidaan, että (annoksesta riippuva) suhde tofasitinibin ja tromboottisten tapahtumien (kuten keuhkoembolian) välillä on selkeämpi potilailla, joilla on valmiiksi kohonnut sydän- ja verisuonitautien riski sen autoimmuunisairauden lisäksi, joka on tofasitinibin käyttöaihe. Tromboottisille tapahtumille ei ole selkeää mekanistista selitystä, joten taustalla olevaa tofasitinibin tromboogeenistä vaikutusta ei voida sulkea pois.

Myös syvän laskimon tromboosin riskin arvioidaan olevan kohonnut, ei vain keuhkoembolian. Tämä perustuu tutkimuksen A3921133 tuloksiin nivelreumapotilailla, joilla on sydämeen ja verisuonistoon liittyviä riskitekijöitä; tutkimuksessa havaittiin annoksesta riippuvaa keuhkoembolian ja syvän laskimon tromboosin lisääntymistä. Lisäksi tämä perustuu siihen, että keuhkoembolia on tavallisesti seuraus lantion alueen tai jalkojen syvän laskimon tromboosista, vaikka tutkimuksen kaltaisesti keuhkoembolian oireita ilmenee tavallisesti noin kolminkertaisesti syvän laskimon tromboosiin nähden (Heit 2015¹).

Lisäksi muista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että keuhkoembolian ilmaantuvuus² 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä oli suurin potilailla, joilla on haavainen

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.

paksusuolitulehdus (0,25 [0,07–0,64]), seuraavaksi suurinta ilmaantuvuus oli nivelreumaan hoitoa saavilla potilailla (0,13 [0,08–0,21]), potilailla, joilla on psoriaasi (0,09 [0,04–0,19]), sekä potilailla, joilla on nivelpsoriaasi (0 [0,0–0,58]).

Keuhkoembolian suurempaa ilmaantuvuutta potilailla, joilla on haavainen paksusuolitulehdus ja jotka saivat 10 mg kahdesti vuorokaudessa, ei voi selittää ainoastaan kyseisen potilasryhmän suuremmalla keuhkoembolian taustariskillä, sillä annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa hoidettavilla potilailla ilmaantuvuus on alhaisempi. Lisäksi nivelreumapotilaiden osalta havaittiin alhaisempi keuhkoembolian ilmaantuvuus annoksella 5 mg hoidetuilla potilailla verrattuna annokseen 10 mg kahdesti vuorokaudessa, vaikka näiden välinen ero onkin hyvin pieni. Keuhkoembolian annosvastesuhteen osalta esitetään myös sydämeen ja verisuonistoon liittyvillä tekijöillä rikastettua yhdistelmäkoetietokanta-analyysia. Myös niiden potilaiden joukossa, joilla on korkeammat sydämeen ja verisuonistoon liittyvät riskit, keuhkoembolian ilmaantuvuus on suurempi annosta 10 mg kahdesti vuorokaudessa saavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden annos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Nämä havainnot viittaavat mahdolliseen annosvastesuhteeseen, jota on tutkittava lisää.

Lisätiedot ovat tarpeen riskin arvioimiseksi eri käyttöaiheiden ja annostelujen osalta.

Nivelreumapotilaita koskevassa tutkimuksessa havaittua korkeaa keuhkoembolian riskiä, joka liittyy 10 mg:aan tofasitinibia kahdesti vuorokaudessa, ei voida kuitenkaan sulkea pois niiden potilaiden osalta, joilla on haavainen paksusuolitulehdus, joita hoidetaan samoin annoksella 10 mg kahdesti vuorokaudessa ja joilla on korkea riski saada keuhkoembolia.

Tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella tofasitinibi on yhteydessä annoksesta riippuvaan keuhkoembolian riskiin. Tutkimuksen A3921133 alustavien tulosten perusteella kyseinen riski on merkittävä niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat 10 mg kahdesti vuorokaudessa. Keuhkoembolia on vakava, henkeä uhkaava tilanne, ja Xeljanz-valmisteen positiivinen riski-hyötysuhde riippuu siitä, pystytäänkö kyseinen riski ehkäisemään tehokkaasti. Tällä hetkellä ei ole käytössä toimenpiteitä, joilla riittävästi pienennettäisiin keuhkoembolian riskiä niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa ja joilla on kohonnut riski saada keuhkoembolia. Näin ollen sekä tapahtuman riskin ja vakavuuden valossa PRAC suositteli väliaikaisia toimia tofasitinibin käytön rajoittamiseksi potilailla, joille soveltuu annos 10 mg tofasitinibia kahdesti vuorokaudessa, tietojen täydellisen tarkastelun ollessa käynnissä. Potilaille voidaan antaa tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa ainoastaan, jos heillä ei ole keuhkoembolian riskitekijöitä.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Xeljanz-valmisteen lääkevalvontatietojen vuoksi PRAC arvioi menettelyä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti ja erityisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisten väliaikaisten toimenpiteiden tarvetta. Arvioinnissa huomioitiin direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa määritetyt perusteet.
- PRAC arvioi tutkimuksesta A3921133 saatavilla olevat tiedot, jotka koskevat kasvanutta keuhkoembolian riskiä ja kokonaiskuolleisuutta potilailla, joilla on sydämeen ja verisuonistoon liittyviä riskitekijöitä ja jotka saavat nivelreuman hoitoon tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa (BID).
- PRAC totesi, että havaittiin tilastollisesti ja kliinisesti merkittävä ero keuhkoembolian esiintymisessä ryhmässä, jossa tofasitinibia saatiin 10 mg kahdesti vuorokaudessa, verrattuna vaikuttavia TNF-estäjiä saaneeseen vertailuryhmään. Keuhkoembolian kokonaisilmaantuvuus oli kuusinkertaisesti suurempi tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä verrattuna TNF-estäjiä saaneiden ryhmään sekä noin kolminkertaisesti suurempi verrattuna

tofasitinibiin muissa tofasitinibiohjelman tutkimuksissa. Lisäksi havaittiin yleisen kuolleisuuden lisääntyminen ryhmässä, joka sai 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

- Näin ollen PRAC ottaa huomioon tämän vakavan riskin ja katsoo, että perusteellisen tarkastelun päättämiseen saakka on syytä rajoittaa niiden potilaiden lukumäärää, joilla on tunnettuja keuhkoembolian riskitekijöitä ja jotka altistuvat tofasitinibilille 10 mg kahdesti vuorokaudessa. Näin ollen PRAC suositteli väliaikaiseksi toimenpiteeksi tuotetietojen muuttamista siten, että niissä ilmoitetaan tofasitinibin 10 mg kahdesti vuorokaudessa käyttö vasta-aiheiseksi potilailla, joilla on tunnettuja keuhkoembolian riskitekijöitä. PRAC julkaisi myös keuhkoembolian riskiä koskevia varoituksia tuotetietoihin.

Komitea katsoo edellä esitetyn perusteella, että Xeljanz-valmisteeseen (tofasitinibi) riski-hyötysuhde on yhä suotuisa, kunhan tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset. Näin ollen komitea suosittelee, että Xeljanz-valmisteeseen (tofasitinibi) myyntiluvan ehtoja muutetaan.