

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Lo studio A3921133 è uno studio in aperto in corso che valuta la sicurezza di tofacitinib 5 mg due volte al giorno (BID) e tofacitinib 10 mg BID rispetto a un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNFi) in pazienti affetti da artrite reumatoide. Lo studio è un impegno post-autorizzazione volto a valutare il rischio di eventi cardiovascolari con tofacitinib in pazienti di età pari o superiore ai 50 anni che hanno almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, ad esempio fumatori, pressione arteriosa elevata, livelli di colesterolo elevati, diabete mellito, storia di infarto miocardico, storia familiare di coronopatia, artrite reumatoide extra-articolare. Tutti i pazienti sottoposti allo studio presentavano dosi stabili di metotrexato di base.

Il 12 febbraio 2019 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha informato l'Agenzia che nello studio A3921133 era stato segnalato un aumento del rischio di embolia polmonare e di mortalità complessiva. In questo studio clinico, l'incidenza complessiva della embolia polmonare è di 5,96 volte superiore nel braccio dello studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto al braccio con un inibitore del TNF ed è di circa 3 volte più elevata di quanto osservato in altri studi del programma clinico con tofacitinib.

In seguito alle informazioni ricevute dal titolare, l'Agenzia ha iniziato la valutazione dell'aumento del rischio di embolia polmonare e della mortalità complessiva nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare trattati per artrite reumatoide con tofacitinib 10 mg due volte al giorno e del suo potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio di Xeljanz. Alla fine di marzo 2019 è stata diffusa una comunicazione diretta tra gli operatori sanitari per informare i prescrittori sui dati emersi dallo studio A3921133 relativi a tali rischi.

In considerazione della gravità dei dati emergenti e considerando i possibili effetti trombogenici di tofacitinib, i risultati di cui sopra devono essere ulteriormente analizzati. Occorre valutare il loro impatto nonché l'impatto del rischio di eventi trombotici, in particolare embolia polmonare e trombosi venosa profonda, sul rapporto rischio/beneficio del medicinale nelle indicazioni e nelle dosi autorizzate.

Il 15 maggio 2019, a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione europea ha richiesto il parere dell'Agenzia sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xeljanz.

Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'Agenzia di esprimere senza indugio un parere in merito alla necessità di adottare misure provvisorie per garantire l'uso sicuro ed efficace di tale medicinale.

La presente raccomandazione riguarda unicamente le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per Xeljanz in base ai dati preliminari attualmente disponibili. Tali misure provvisorie non pregiudicano l'esito della procedura di esame in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Xeljanz contiene tofacitinib che è un inibitore selettivo della famiglia delle chinasi Janus kinase (JAK). Tofacitinib è un inibitore JAK (Janus kinase) 1, 2 e 3. Si tratta di un DMARD (*disease modifying anti-rheumatic drug*), un medicinale antireumatico da assumere per via orale in grado di modificare la malattia. L'inibizione di JAK1 e JAK3 attenua la segnalazione di interleuchine (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) e interferoni di tipo I/II, con conseguente modulazione della risposta immunitaria e infiammatoria. Il 21 marzo 2017, Xeljanz ha ottenuto nell'UE un'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide. Nel giugno 2018 è stato approvato per il trattamento dell'artrite psoriasica e nel luglio 2018 è stato approvato anche per il trattamento della colite ulcerosa. Nell'UE, tofacitinib è registrato come compressa rivestita con film da 5 mg e 10 mg. La dose raccomandata per

l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica è di 5 mg due volte al giorno, mentre per la colite ulcerosa la dose raccomandata è di 10 mg due volte al giorno per le prime 8 settimane e, successivamente, di 5 mg due volte al giorno. Per i pazienti che non raggiungono un adeguato beneficio terapeutico entro la settimana 8, la dose di induzione di 10 mg somministrata due volte al giorno può essere estesa per ulteriori 8 settimane (16 settimane totali), proseguendo con 5 mg due volte al giorno per il mantenimento. La terapia di induzione con tofacitinib deve essere interrotta in tutti i pazienti che non manifestano beneficio terapeutico entro la settimana 16. Per alcuni pazienti, come quelli che non hanno risposto alla precedente terapia con antagonista del fattore di necrosi tumorale (TNF), si deve prendere in considerazione la continuazione della dose da 10 mg due volte al giorno per il mantenimento, al fine di garantire un beneficio terapeutico. I pazienti che manifestano una diminuzione della risposta alla terapia di mantenimento con tofacitinib 5 mg due volte al giorno possono trarre beneficio dal passaggio a tofacitinib 10 mg somministrato due volte al giorno.

Dai risultati preliminari dello studio A3921133 in pazienti affetti da artrite reumatoide con fattori di rischio cardiovascolare, appare evidente che con l'uso di tofacitinib 10 mg BID il rischio di embolia polmonare è di 6 volte superiore rispetto al braccio dell'inibitore TNF (TNFi). Ciò è supportato dalle curve Kaplan-Meier, che mostrano che il rischio di embolia polmonare con l'uso di tofacitinib 10 mg BID, è costantemente aumentato nel tempo rispetto al TNFi. Era presente anche un'analogia tendenza dose-risposta per il rischio di trombosi venosa profonda con il rischio più elevato correlato a tofacitinib 10 mg BID, e un rischio maggiore di eventi trombotici arteriosi e morte (cardiovascolare e tutte le cause) per tofacitinib 10 mg BID rispetto al TNFi. I rischi di eventi trombotici arteriosi e di morte non sono aumentati nel gruppo in trattamento con tofacitinib 5 mg BID rispetto a quello trattato con TNFi.

Questi risultati sono coerenti con altri studi clinici in cui sembra esserci un aumento del rischio di eventi trombotici (in particolare embolia polmonare) maggiore per tofacitinib 10 mg BID rispetto a tofacitinib 5 mg BID. Un siffatto aumento del rischio è stato osservato in pazienti affetti da artrite reumatoide con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (analisi del sottogruppo artrite reumatoide P123LTE) ed è anche suggerito da eventi di embolia polmonare che si sono verificati in pazienti affetti da colite ulcerosa che utilizzano 10 mg BID come mantenimento (dopo 8 settimane).

Si ritiene ragionevole che una relazione (dose-dipendente) tra tofacitinib ed eventi trombotici, inclusa l'embolia polmonare, assuma ulteriore importanza nei pazienti che presentano già un rischio maggiore di malattia cardiovascolare, oltre alla malattia autoimmune che costituisce l'indicazione per tofacitinib. In assenza di una chiara spiegazione meccanicistica degli eventi trombotici, non si può escludere un effetto trombogenico sottostante di tofacitinib.

Si ritiene che esista anche un aumento del rischio di trombosi venosa profonda, non solo di embolia polmonare. Ciò si basa sui risultati dello studio A3921133 in pazienti affetti da artrite reumatoide con fattori di rischio cardiovascolare, in cui sono stati osservati aumenti dose-dipendenti di embolia polmonare e trombosi venosa profonda. Questo si basa anche sulla considerazione che l'embolia polmonare, solitamente, si verifica a seguito di una trombosi venosa profonda nella pelvi o nelle gambe, mentre, analogamente allo studio, la comparsa di manifestazioni di embolia polmonare in genere può essere circa tre volte superiore alla comparsa della trombosi venosa profonda (Heit 2015¹).

Inoltre, i dati di altri studi clinici suggeriscono che il tasso di incidenza² di embolia polmonare più elevato tra i pazienti che hanno assunto 10 mg BID è stato registrato tra i pazienti con colite ulcerosa

¹ John A. Heit Epidemiology of venous thromboembolism Nat Rev Cardiol. 2015 Aug; 12(8): 464–474. doi: 10.1038/nrccardio.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.

(0,25 [0,07 - 0,64]), seguito dai pazienti trattati per artrite reumatoide (0,13 [0,08 - 0,21]), pazienti con psoriasi (0,09 [,004-0,19]) e pazienti con artrite psoriasica (0 [0,0 - 0,58]).

Il tasso di incidenza più elevato di embolia polmonare tra i pazienti in trattamento con 10 mg BID non può essere spiegato interamente con il maggior rischio di fondo di embolia polmonare in questa popolazione di pazienti, in quanto il tasso di incidenza tra i pazienti trattati con 5 mg BID è inferiore. Inoltre, tra i pazienti con artrite reumatoide, è stato osservato un tasso di incidenza di embolia polmonare più basso tra quelli in trattamento con 5 mg rispetto a quelli trattati con 10 mg BID, sebbene la differenza sia molto ridotta. La relazione dose-risposta per l'embolia polmonare è suggerita inoltre per l'analisi di banche dati di studi clinici collettivi in cui è stato preso in considerazione il fattore di rischio cardiovascolare. Anche all'interno del gruppo di pazienti con un rischio cardiovascolare più elevato, il tasso di incidenza dell'embolia polmonare è maggiore per i pazienti in trattamento con 10 mg BID rispetto a quelli trattati con 5 mg BID. Questi risultati suggeriscono una possibile relazione dose-risposta che richiede una valutazione più approfondita.

Sono necessarie ulteriori informazioni per valutare il rischio con indicazioni e regimi di dosaggio diversi. Tuttavia, l'elevato rischio di embolia polmonare osservato nello studio sull'artrite reumatoide in associazione alla dose da 10 mg di tofacitinib due volte al giorno non può essere escluso per i pazienti affetti da colite ulcerosa trattati anch'essi con 10 mg due volte al giorno, che sono ad alto rischio di sviluppare embolia polmonare.

Sulla base delle informazioni attualmente disponibili, tofacitinib è associato a un rischio di embolia polmonare dipendente dalla dose. Sulla base dei risultati provvisori dello studio A3921133, questo rischio è significativo per i pazienti che ricevono 10 mg due volte al giorno. L'embolia polmonare è un evento grave e potenzialmente letale e un rapporto rischi/benefici positivo di Xeljanz dipende dalla capacità di prevenire efficacemente tale rischio. Attualmente non esistono misure per ridurre adeguatamente al minimo il rischio di embolia polmonare per i pazienti che ricevono 10 mg di tofacitinib due volte al giorno, che sono a più alto rischio di sviluppare embolia polmonare. Pertanto, in considerazione del rischio e della gravità dell'evento, il PRAC ha raccomandato misure provvisorie per limitare l'uso di tofacitinib nei pazienti idonei a ricevere tofacitinib 10 mg due volte al giorno, mentre è in corso una revisione completa dei dati. I pazienti possono ricevere tofacitinib 10 mg due volte al giorno solo se non presentano fattori di rischio per l'embolia polmonare.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati relativi alla farmacovigilanza per Xeljanz, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004, tenendo conto dei motivi di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE;
- il PRAC ha esaminato i dati disponibili dallo studio A3921133 sull'aumento del rischio di embolia polmonare e mortalità complessiva in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare trattati per l'artrite reumatoide con tofacitinib 10 mg due volte al giorno (BID);
- il PRAC ha concluso che è stata osservata una differenza statisticamente e clinicamente importante nell'insorgenza di embolia polmonare riguardo al braccio di trattamento con tofacitinib 10 mg BID rispetto al braccio di controllo attivo con un inibitore del TNF. L'incidenza complessiva dell'embolia polmonare è stata di 6 volte superiore nel braccio dello studio di tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto al braccio dell'inibitore del TNF e di circa 3 volte superiore a tofacitinib in altri studi del programma con tofacitinib. È stato osservato inoltre un aumento della mortalità per tutte le cause nel braccio con 10 mg BID.

- Pertanto, considerato questo grave rischio, il PRAC è del parere che, fino al completamento di una revisione approfondita, è opportuno limitare il numero di pazienti con fattori di rischio noti per embolia polmonare esposti a tofacitinib 10 mg BID. Pertanto, il PRAC ha raccomandato di modificare provvisoriamente le informazioni sul prodotto per controindicare l'uso di tofacitinib 10 mg BID nei pazienti che hanno fattori di rischio noti per l'embolia polmonare. Il PRAC ha inoltre introdotto nelle informazioni sul prodotto avvertenze relative al rischio di embolia polmonare.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Xeljanz (tocilizumab) rimanga favorevole, fatte salve le modifiche provvisorie concordate alle informazioni sul prodotto. Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Xeljanz (tocilizumab).