

Anexo IV
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O Estudo A3921133 é um estudo em curso, sem ocultação, para avaliar a segurança de tofacitinib em doentes com AR, nas doses de 5 e 10 mg duas vezes por dia, em comparação com um inibidor do fator de necrose tumoral (iTNF). O estudo é um compromisso pós-autorização para avaliar o risco de eventos cardiovasculares com tofacitinib em doentes com idade igual ou superior a 50 anos e que tenham pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, como por exemplo, ser fumador, hipertensão, hipercolesterolemia, *diabetes mellitus*, historial de ataque cardíaco, antecedentes familiares de doença coronária e manifestações extra-articulares da AR. Todos os doentes entraram no estudo com doses estáveis de metotrexato como tratamento de suporte.

A 12 de fevereiro de 2019, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) informou a Agência quanto ao risco aumentado de embolia pulmonar (EP) e de mortalidade verificado nos dados do Estudo A3921133. Neste ensaio clínico, a incidência geral de EP foi 5,96 vezes superior no braço de tratamento de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em comparação com o braço de inibidor TNF e aproximadamente 3 vezes superior à observada noutros estudos do programa de tofacitinib.

Além das informações recebidas do titular da Autorização de Introdução no Mercado, a Agência iniciou a avaliação do risco aumentado de embolia pulmonar e de mortalidade em doentes com artrite reumatoide e com fatores de risco cardiovascular a serem tratados com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia e o seu potencial impacto na autorização de introdução no mercado do Xeljanz. No final de março de 2019 foi divulgada uma comunicação direta aos profissionais de saúde para informar os prescritores acerca dos dados resultantes do Estudo A3921133 associados a estes riscos.

Tendo em conta a gravidade destes novos dados e o possível efeito trombogénico do tofacitinib, os resultados supramencionados devem ser objeto de uma investigação mais aprofundada. O seu impacto, bem como o impacto do risco de eventos trombóticos, em particular da EP e da trombose venosa profunda (TVP), na relação benefício-risco do medicamento nas doses e indicações autorizadas devem ser avaliados.

Em 15 de maio de 2019, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a autorização de introdução no mercado do Xeljanz deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Além disso, a CE solicitou à Agência que emitisse o seu parecer, o mais rapidamente possível, quanto à necessidade de medidas provisórias para garantir a utilização segura e eficaz deste medicamento.

A recomendação atual diz apenas respeito às medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para Xeljanz, com base nos dados preliminares disponíveis neste momento. Estas medidas provisórias não afetam o resultado da análise em curso ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Xeljanz contém tofacitinib, um inibidor seletivo da família de enzimas janus cinases (JAK). Tofacitinib é um inibidor das janus cinases JAK1, JAK2 e JAK3. É um DMARD (medicamento antirreumático modificador da doença) oral. A inibição da JAK1 e JAK3 atenua a sinalização de interleucinas (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) e de interferões de tipo I e II, resultando na modulação das respostas imunitária e inflamatória. Na UE, foi concedida ao Xeljanz uma autorização de introdução no mercado a 21 de março de 2017 para o tratamento da artrite reumatoide (AR). Em junho de 2018, foi aprovado para o tratamento da artrite psoriática (APs) e, em julho de 2018, foi aprovado para o tratamento da colite ulcerosa (CU). Na UE, o tofacitinib está registado como um comprimido revestido por película de 5 e 10 mg. A dose recomendada de tofacitinib para o tratamento da AR e da APs é de 5 mg administrados

duas vezes por dia e para o tratamento da CU é de 10 mg administrados duas vezes por dia durante as primeiras 8 semanas e 5 mg duas vezes por dia posteriormente. Para os doentes que não alcancem um benefício terapêutico adequado às 8 semanas, a dose de indução de 10 mg duas vezes por dia pode ser prolongada durante mais 8 semanas (16 semanas no total), seguida de 5 mg duas vezes por dia para a manutenção. A terapêutica de indução com tofacitinib deve ser descontinuada nos doentes sem indícios de benefício terapêutico às 16 semanas. Para alguns doentes como, por exemplo, aqueles em que a terapêutica anterior com um antagonista do fator de necrose tumoral falhou, deve ser ponderada a continuação da dose de 10 mg duas vezes por dia como terapêutica de manutenção de modo a manter o benefício terapêutico. Os doentes com um decréscimo na resposta à terapêutica de manutenção com 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia podem beneficiar de um aumento para 10 mg de tofacitinib administrados duas vezes por dia.

A partir dos resultados preliminares do Estudo A3921133, em doentes com AR e com fatores de risco cardiovascular (CV), é aparente que o risco de EP é 6 vezes superior na dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, em comparação com o braço de tratamento com o inibidor do fator de necrose tumoral (iTNF). Estes resultados são suportados pelas curvas de Kaplan-Meier, que mostram que existe ao longo do tempo um risco acrescido de EP, consistente com a administração de 10 mg, em comparação com o iTNF. Verificou-se também uma relação dose-resposta similar no risco de trombose venosa profunda (TVP), com uma maior incidência de risco de TVP e um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais e de mortalidade (por todas as causas e eventos cardiovasculares) na dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em comparação com o iTNF. Os riscos de eventos trombóticos arteriais e de morte não aumentaram no grupo de tratamento com 5 mg duas vezes por dia em comparação com o grupo de tratamento com iTNF.

Estes resultados são consistentes com outros estudos clínicos, em que parece existir um risco aumentado de eventos trombóticos (particularmente de EP), superior na dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia do que na de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia. Este risco aumentado foi observado em doentes com AR com um risco aumentado para eventos CV (análise do subgrupo RA P123LTE), facto esse também sugerido pelos eventos de EP verificados em doentes com CU que receberam 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para manutenção (após 8 semanas).

É considerado razoável que a relação (dose-dependente) entre o tofacitinib e eventos trombóticos, incluindo EP, se torne mais proeminente em doentes que já tenham um risco aumentado para doenças cardiovasculares para além da sua doença autoimune, para a qual o tofacitinib é indicado. Na ausência de uma explicação mecanicista clara para os eventos trombóticos, não pode ser excluído um efeito trombogénico subjacente do tofacitinib.

Considera-se que também existe um risco aumentado para a TVP e não apenas para a EP. Tal tem como base os resultados do Estudo A3921133 em doentes com AR e com fatores de risco cardiovascular, onde se observou o aumento dose-dependente de EP e TVP. Tal também assenta no pressuposto de que a EP é normalmente uma sequela da TVP na pélvis ou pernas. Embora ambas as incidências sejam similares no estudo, a ocorrência de manifestações de EP é normalmente cerca do triplo da incidência de TVP (Heit 2015¹).

Além disso, os dados de outros estudos clínicos sugerem que a taxa de incidência² da EP no braço de 10 mg duas vezes por dia foi superior entre doentes com CU (0,25 [0,07 - 0,64]), seguida pelos

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.

doentes tratados para a AR (0,13 [0,08 - 0,21]), doentes com psoríase (0,09 [0,04-0,19]) e doentes com APs (0 [0,0 - 0,58]).

A maior taxa de incidência de EP nos doentes com CU no braço de 10 mg duas vezes por dia não pode ser inteiramente explicada pelo maior risco a priori de EP nesta população de doentes, uma vez que a taxa de incidência é inferior em doentes tratados com 5 mg duas vezes por dia. Além disso, entre os doentes com AR, foi observada uma menor taxa de incidência para a EP entre os doentes que foram tratados com 5 mg em comparação com 10 mg duas vezes por dia, embora a diferença entre ambas seja efetivamente muito reduzida. A relação dose-resposta da EP é também proposta para a análise enriquecida da base de dados de ensaios agrupados sobre eventos CV. Mesmo nos doentes com maior risco CV, a taxa de incidência de EP é superior nos doentes no braço de 10 mg duas vezes por dia do que no braço de 5 mg duas vezes por dia. Dado que estes resultados sugerem uma possível relação dose-resposta, será necessária uma avaliação mais aprofundada.

São necessárias informações adicionais para avaliar o risco em diferentes indicações e regimes posológicos. Contudo, o risco elevado de EP, observado no estudo de doentes com AR e associado à administração de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, não pode ser excluído para os doentes com CU também tratados com 10 mg duas vezes por dia, que também apresentam um risco elevado de desenvolver EP.

Com base nas informações atualmente disponíveis, o tofacitinib está associado a um risco de embolia pulmonar dependente da dose. Baseado nos resultados interinos do Estudo A3921133, este risco é significativo para os doentes a receber 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia. A embolia pulmonar (EP) é uma ocorrência grave e potencialmente fatal, pelo que uma relação benefício-risco positiva para o Xeljanz está dependente da capacidade de evitar eficazmente este risco. Não existem atualmente medidas em vigor que minimizem adequadamente o risco de EP para os doentes a receber 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, os quais estão em maior risco de desenvolver EP. Por conseguinte, tendo em conta o risco e a gravidade do evento, o PRAC recomenda medidas provisórias para restringir o uso de tofacitinib em doentes elegíveis para o tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, enquanto estiver em curso a revisão total dos dados. Os doentes só podem receber uma dose de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia se não apresentarem fatores de risco para embolia pulmonar (EP).

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC considerou o procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância de Xeljanz, em particular a necessidade de medidas provisórias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tendo em conta os fundamentos referidos no artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O PRAC analisou os dados disponíveis do Estudo A3921133 quanto ao risco aumentado de embolia pulmonar e de mortalidade em doentes com fatores de risco cardiovascular tratados para artrite reumatoide com 10 mg de tofacitinib administrados duas vezes por dia.
- O PRAC concluiu que foi observada uma diferença importante, a nível clínico e estatístico, na incidência de embolia pulmonar no braço de tratamento de 10 mg de tofacitinib administrados duas vezes por dia em comparação com o braço de controlo com TNF ativo. A incidência geral de embolia pulmonar foi 6 vezes superior no braço de tratamento de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em comparação com o braço de inibidor TNF e aproximadamente 3 vezes superior à

observada noutros estudos do programa de tofacitinib. Também foi observado um aumento na mortalidade por todas as causas no braço de 10 mg duas vezes por dia.

- Por conseguinte, tendo em conta este grave risco, o PRAC é da opinião que, até estar concluída uma revisão minuciosa, é adequado limitar o número de doentes com fatores de risco conhecidos para embolia pulmonar expostos ao tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia. Deste modo, o PRAC recomendou como medidas provisórias a alteração da informação do medicamento para contraindicar o uso de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia em doentes que tenham fatores de risco conhecidos para embolia pulmonar. O PRAC também introduziu advertências relativas ao risco de embolia pulmonar na informação do medicamento.

Tendo em consideração o exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco de Xeljanz (tofacitinib) permanece favorável, sob reserva das alterações provisórias acordadas à informação do medicamento. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Xeljanz (tofacitinib).