

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Studien A3921 133 är en pågående öppen studie som utvärderar säkerheten för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen jämfört med en tumörnekrosfaktorhämmare (TNFi) hos patienter med 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 en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, t.ex. rökare, högt blodtryck, höga kolesterolnivåer, diabetes mellitus, historik av hjärtinfarkt, historik av kranskärslssjukdom i familjen, 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 EMA om att en förhöjd risk för lungemboli (PE) och total mortalitet har 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 tofacitinibprogrammet.

Vad gäller informationen från innehavaren av godkännandet för försäljning, började EMA bedöma den ökade risken för PE och total mortalitet hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer som behandlas för reumatoid artrit med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och dess potentiella effekt på godkännandet för försäljning av Xeljanz. Ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) skickades ut i slutet av mars 2019 för att informera förskrivarna om de tillkommande uppgifterna från studie A3921133 som rörde dessa risker.

Med tanke på de tillkommande uppgifternas svårighetsgrad och en möjlig trombogen effekt av tofacitinib, bör de ovan nämnda fynden undersökas närmare. Deras inverkan, liksom inverkan av risken för trombotiska händelser, särskilt PE och djup ventrombos, på läkemedlets nytta-riskförhållande vid de godkända indikationerna och doserna bör bedömas.

Den 15 maj 2019 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av Xeljanz skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Dessutom begärde Europeiska kommissionen att EMA snarast möjligt avger sitt yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga för att garantera en säker och effektiv användning av detta läkemedel.

Den nuvarande rekommendationen avser endast tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderat för Xeljanz baserat på de preliminära data som just nu finns att tillgå. Dessa tillfälliga åtgärder inverkar inte på resultatet av den pågående granskningen i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Xeljanz innehåller tofacitinib som är en selektiv hämmare av Januskinas-familjen (JAK) av kinaser. Tofacitinib är en hämmare av JAK (januskinas) 1, 2 och 3. Det är ett oralt DMARD (sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel). Hämning av JAK1 och JAK3 försvagar signaleringen av interleukiner (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) och interferoner 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 dessutom för behandling av ulcerös kolit (UC). I EU är tofacitinib registrerat 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 för de första 8 veckorna och sedan 5 mg två gånger om dagen. För de patienter som inte uppnår tillräcklig terapeutisk nytta till vecka 8 kan induktionsdosen på 10 mg två gånger om dagen utökas 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 dem med tidigare behandlingssvikt på tumörnekrosfaktorantagonister, bör man överväga att fortsätta underhållsbehandlingen med dosen på 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 dra nytta av en ökning till tofacitinib 10 mg administrerat två gånger om dagen.

Från de preliminära resultaten av studie A3921133 hos RA-patienter med kardiovaskulära (CV) riskfaktorer är det tydligt att risken för PE är 6 gånger högre vid användning av tofacitinib 10 mg två gånger om dagen, jämfört med armen som fick TNF-hämmare (TNFi). Detta stöds av Kaplan-Meier-kurvor, vilka visar på en genomgående förhöjd risk för PE vid användning av tofacitinib 10 mg två gånger om dagen, jämfört med TNFi över tid. Det fanns också en liknande dos-responstrend i risken för djup ventrombos (DVT) med den högsta risken för tofacitinib 10 mg två gånger om dagen, samt en högre risk för arteriella trombotiska händelser och dödsfall (CV och av alla orsaker) för 10 mg två gånger om dagen jämfört med TNFi. Riskerna för arteriella trombotiska händelser och dödsfall ökade inte i gruppen 5 mg två gånger om dagen jämfört med TNFi.

Dessa fynd stämmer med andra kliniska studier där det verkar finnas en förhöjd risk för trombotiska händelser (särskilt PE) som är större för tofacitinib 10 mg två gånger om dagen än för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen. Denna ökade risk har setts hos RA-patienter med en förhöjd risk för CV-händelser (RA P123LTE-undergruppsanalys), och framgår även av PE-händelser hos patienter med UC som tog 10 mg två gånger om dagen som underhållsbehandling (efter 8 veckor).

Det anses rimligt att ett (dosberoende) samband mellan tofacitinib och trombotiska händelser, inräknat PE, blir mer framträdande hos patienter med en redan förhöjd risk för CV-sjukdom, bortom deras autoimmuna sjukdom vilken utgör indikationen för tofacitinib. I brist på en tydlig mekanistisk förklaring för de trombotiska händelserna kan inte en bakomliggande trombogen effekt av tofacitinib uteslutas.

Det anses även finnas en förhöjd risk för DVT, och inte bara PE. Detta grundar sig på resultaten av studie A3921133 hos RA-patienter med CV-riskfaktorer, där det sågs dosberoende ökningar av PE och DVT. Detta grundar sig även på övervägandet att PE vanligtvis är en följd av DVT i bålen eller benen, medan PE-manifestationer liksom i studien i allmänhet kan inträffa omkring tre gånger så ofta som DVT (Heit 2015¹).

Uppgifterna från andra kliniska studier tyder vidare på att incidensen (IR)² av PE hos dem som fått 10 mg två gånger om dagen var högst bland patienterna med UC (0,25 [0,07–0,64]), följt av patienterna som behandlades för RA (0,13 [0,08–0,21]), patienterna med psoriasis (PsO) (0,09 [0,04–0,19]) och patienterna med PsA (0 [0,0–0,58]).

Den högre incidensen av PE bland UC-patienterna som fick 10 mg två gånger om dagen kan inte helt förklaras av den högre bakgrundsrisk för PE i denna patientpopulation, eftersom incidensen bland patienter som behandlades med 5 mg två gånger om dagen är lägre. Bland patienterna med RA sågs dessutom en lägre incidens för PE bland dem som behandlades med 5 mg jämfört med 10 mg två

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.

gångar om dagen, även om skillnaden mellan dessa grupper är mycket liten. Dos-responsförhållandet för PE föreslås även för en samlad analys av CV-berikade provningsdatabaser. Också hos patienterna med högre CV-risk är incidensen av PE högre för patienter som fick på 10 mg två gånger om dagen jämfört med dem som fick 5 mg två gånger om dagen. Dessa fynd tyder på ett möjligt dos-responsförhållande som kräver fördjupad utvärdering.

Ytterligare information behövs för att utvärdera risken vid olika indikationer och doseringsscheman. Den höga risken för PE som ses i RA-studien i samband med 10 mg tofacitinib två gånger om dagen kan dock inte uteslutas för UC-patienter som även behandlas med 10 mg två gånger om dagen, vilka löper hög risk för att utveckla PE.

På grundval av den för närvarande tillgängliga informationen är tofacitinib förknippat med en dosberoende risk för lungemboli. På grundval av interimresultaten av studie A3921133 är denna risk signifikant för patienter som får 10 mg två gånger om dagen. Lungemboli (PE) är en allvarlig, livshotande händelse, och ett positivt nytta-riskförhållande för Xeljanz är beroende av om denna risk kan effektivt förebyggas. Det finns för närvarande inga åtgärder på plats för att adekvat minimera risken för PE hos patienter som får tofacitinib 10 mg två gånger om dagen, vilka löper högre risk för att utveckla PE. Risken och händelsens svårighetsgrad medförde därför att PRAC rekommenderade att tillfälliga åtgärder införs för att begränsa användningen av tofacitinib till patienter som kan komma i fråga för tofacitinib 10 mg två gånger om dagen, medan en fullständig granskning av uppgifterna pågår. Patienter kan bara få tofacitinib 10 mg två gånger om dagen om de inte uppvisar riskfaktorer för PE.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansuppgifter för Xeljanz, i synnerhet behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004, med beaktande av de skäl som fastställts i artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.
- PRAC granskade de tillgängliga uppgifterna från studie A3921133 om den ökade risken för lungemboli och total mortalitet hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer som behandlas med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen för reumatoid artrit.
- PRAC fann att det sågs en statistiskt och kliniskt viktig skillnad i uppträdandet av lungemboli mellan behandlingsarmen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och den aktiva kontrollarmen med TNF-hämmare. Den totala incidensen av lungemboli var 6 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 tofacitinibprogrammet. En ökning av mortalitet av alla orsaker noterades också i armen som fick 10 mg två gånger om dagen.
- Med tanke på denna allvarliga risk finner PRAC det lämpligt att begränsa antalet patienter med kända riskfaktorer för lungemboli som exponeras för tofacitinib 10 mg två gånger om dagen tills en grundlig granskning har avslutats. PRAC rekommenderar därför som tillfällig åtgärd att produktinformationen ändras till att kontraindicera användningen av tofacitinib 10 mg två gånger om dagen hos patienter som har kända riskfaktorer för lungemboli. PRAC införde även varningar om risken för lungemboli i produktinformationen.

Mot denna bakgrund finner kommittén att nytta-riskförhållandet för Xeljanz (tofacitinib) är fortsatt gynnsamt förutsatt att de avtalade tillfälliga ändringarna görs i produktinformationen. Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandet för försäljning av Xeljanz (tofacitinib) ändras.