

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

Проучване A3921 133 е текущо отворено проучване, което оценява безопасността на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (BID) и тофацитиниб 10 mg (BID) в сравнение с инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (ИТНФ) при пациенти с ревматоиден артрит (РА). Проучването е извършено като ангажимент след получаване на разрешение и има за цел да направи оценка на риска от сърдечносъдови събития при тофацитиниб при пациенти на възраст 50 или повече години, които имат поне един допълнителен фактор за сърдечносъдов риск, напр. настоящ пушач, високо кръвно налягане, високи нива на холестерол, захарен диабет, анамнеза за сърдечен пристъп, фамилна анамнеза за коронарна болест на сърцето, екстраартикуларен РА. Всички пациенти, включени в проучването, са на стабилни дози фонов метотрексат.

На 12 февруари 2019 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) информира Агенцията, че в проучване A3921133 е съобщен повишен риск от белодробен емболизъм (БЕ) и обща смъртност. В това клинично изпитване общата честота на БЕ е 5,96 пъти по-висока в групата на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в сравнение с групата на инхибитор на ТНФ и приблизително 3 пъти по-висока, отколкото при тофацитиниб в други проучвания в рамките на програмата за тофацитиниб.

Освен информацията, получена от ПРУ, Агенцията започна да оценява увеличавания риск от БЕ и общата смъртност при пациенти с фактори за сърдечносъдов риск, лекувани за ревматоиден артрит с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, и потенциалното му въздействие върху разрешението за употреба на Xeljanz. В края на март 2019 г. беше разпространено директно съобщение до медицинските специалисти, за да се информират лицата, които предписват лекарството, за данните, получени от проучване A3921133 във връзка с тези рискове.

С оглед на сериозността на появилите се данни и предвид възможния тромбогенен ефект на тофацитиниб, горепосочените находки следва да бъдат допълнително проучени. Въздействието им, както и въздействието на риска от тромботични събития, по-специално БЕ и дълбока венозна тромбоза, върху съотношението полза/риск на лекарствения продукт за разрешените показания и дози следва да бъде оценено.

На 15 май 2019 г., в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, Европейската комисия поиска становището на Агенцията дали разрешението за употреба на Xeljanz следва да бъде запазено, променено, временно прекратено или отменено.

Освен това ЕК поиска от Агенцията да изготви становище във възможно най-кратък срок относно необходимостта от временни мерки, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на този лекарствен продукт.

Настоящата препоръка се отнася само за временните мерки, препоръчани от PRAC за Xeljanz въз основа на предварителните данни, налични понастоящем. Тези временни мерки не засягат резултата от текущия преглед съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Xeljanz съдържа тофацитиниб (tofacitinib), който е селективен инхибитор на Янус киназа (JAK) от групата на киназите. Тофацитиниб е инхибитор на JAK (Янус киназа) 1, 2 и 3. Той е перорален МЗАРЛП (модифициращ заболяването анти-ревматичен лекарствен продукт). Инхибирането на JAK1 и JAK3 отслабва сигналите на интерлевкините (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) и интерфероните тип I/II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор. В ЕС Xeljanz получава разрешение за употреба на 21 март 2017 г. за лечение на ревматоиден артрит. През юни 2018 г. е

одобрен за лечение на псориаатичен артрит (ПсА), а през юли 2018 г. е одобрен и за лечение на улцерозен колит (УК). В ЕС тофацитиниб е регистриран като филмирана таблетка от 5 и 10 mg. Препоръчителната доза за РА и ПсА е 5 mg два пъти дневно, а за УК препоръчителната доза е 10 mg два пъти дневно за първите 8 седмици, а след това — 5 mg два пъти дневно. При пациенти, които не постигат достатъчна терапевтична полза към седмица 8, индукционната доза от 10 mg два пъти дневно може да се удължи с още 8 седмици (общо 16 седмици), последвана от 5 mg два пъти дневно за поддръжка. Индукционната терапия с тофацитиниб трябва да се преустанови при всеки пациент, който показва липса на терапевтична полза към седмица 16. При някои пациенти, като такива с неуспешна предходна терапия с тумор-некротизиращ фактор, следва да се обмисли възможността за продължаване на дозата от 10 mg два пъти дневно с цел поддържане на терапевтична полза. Пациентите, при които се наблюдава намаляване на повлияването от поддържаща терапия с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, могат да имат полза от увеличаване на дозата до тофацитиниб 10 mg, прилаган два пъти дневно.

От предварителните резултати от проучване A3921133 при пациенти с РА и фактори за сърдечносъдов (СС) риск е очевидно, че при употреба на тофацитиниб 10 mg BID рискът от БЕ е 6 пъти по-голям, в сравнение с групата на ТНФ инхибитор (ТНФИ). Това се подкрепя от кривите на Kaplan-Meier, които показват, че съществува постоянен повишен риск от БЕ при употребата на тофацитиниб 10 mg BID в сравнение с ТНФИ във времето. Съществува и подобна тенденция доза-повлияване за риск от дълбока венозна тромбоза (ДВТ) с най-висок риск за тофацитиниб 10 mg BID, както и по-висок риск от артериални тромботични събития и смърт (СС и всички причини) за 10 mg BID в сравнение с ТНФИ. Рисковете от артериални тромботични събития и смърт не се увеличават в групата на 5 mg BID в сравнение с ТНФИ.

Тези находки са в съответствие с други клинични проучвания, в които изглежда съществува увеличен риск от тромботични събития (по-специално БЕ), който е по-голям при тофацитиниб 10 mg BID, отколкото при тофацитиниб 5 mg BID. Този увеличен риск се наблюдава при пациенти с РА и увеличен риск от СС събития (анализ на подгрупа РА P123LTE), а съществуването му се предполага и от събития, които настъпват при пациенти с УК, които използват 10 mg BID за поддържаща терапия (след 8 седмици).

Счита се за разумно, че (дозозависима) връзка между тофацитиниб и тромботични събития, включително БЕ, се наблюдава по-изявено при пациенти, които вече са с риск от СС заболяване, извън тяхното аутоимунно заболяване, налагащо показанието за тофацитиниб. При липсата на ясно механично обяснение за тромботичните събития не може да се изключи базов тромбогенен ефект на тофацитиниб.

Счита се, че съществува и увеличен риск от ДВТ, а не само от БЕ. Това се основава на резултатите от проучване A3921133 при пациенти с РА и фактори за СС риск, където се наблюдават дозозависими увеличения на случаите на БЕ и ДВТ. Това се основава и на съображението, че БЕ обикновено е последица от ДВТ в таза или краката, докато подобно на проучването случаите на прояви на БЕ като цяло са може би три пъти повече от случаите на ДВТ (Heit 2015¹).

Освен това данните от други клинични проучвания предполагат, че коефициентът на честота (КЧ)² от БЕ при 10 mg BID е най-висок сред пациентите с УК (0,25 [0,07–0,64]), следвани от

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.

пациентите, лекувани за РА (0,13 [0,08—0,21]), пациентите с псориазис (ПсО) (0,09 [0,04—0,19]) и пациентите с ПсА (0 [0,0—0,58]).

По-високият КЧ от БЕ при пациенти с УК на 10 mg BID не може да се обясни изцяло с по-високия базов риск за БЕ при тази популация пациенти, тъй като КЧ сред пациентите, лекувани с 5 mg BID, е по-нисък. Освен това при пациентите с РА се наблюдава по-малък КЧ от БЕ сред лекуваните с 5 mg в сравнение с 10 mg BID, въпреки че разликата между тях е много малка. Връзката доза-повлияване за БЕ също се предполага за обогатения с обогатена със СС обобщен анализ на базата данни от изпитвания. Дори при пациентите с по-висок СС риск КЧ от БЕ е по-висок при пациентите на 10 mg BID в сравнение с тези на 5 mg BID. Тези находки предполагат възможна връзка между дозата и повлияването, която изисква допълнителна задълбочена оценка.

Необходима е допълнителна информация, за да се оцени рискът при различни показания и схеми на дозиране. Въпреки това високият риск от БЕ, наблюдаван в проучването на РА, който е свързан с 10 mg тофацитиниб, не може да се изключи за пациенти с УК, лекувани също с 10 mg два пъти дневно, които са изложени на висок риск от развитие на БЕ.

Въз основа на наличната понастоящем информация тофацитиниб се свързва с дозозависим риск от белодробен емболизъм. Въз основа на междинните резултати от проучване A3921133 този риск е значителен за пациенти, които получават 10 mg два пъти дневно. Белодробният емболизъм (БЕ) е сериозно, животозастрашаващо събитие и положителното съотношение полза/риск на Xeljanz зависи от възможността за ефективно предотвратяване на този риск. Понастоящем не съществуват мерки за достатъчно намаляване на риска от експозиция на БЕ при пациенти, приемащи тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, които са изложени на по-голям риск от развитие на БЕ. Поради това, с оглед на риска и сериозността на събитието, PRAC препоръчва временни мерки за ограничаване на употребата на тофацитиниб при пациенти, които са подходящи кандидати за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, докато се извършва пълен преглед на данните. Пациентите могат да получават тофацитиниб 10 mg два пъти дневно само ако нямат рискови фактори за БЕ.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, произтичаща от данните за фармакологичната бдителност за Xeljanz, и по-специално необходимостта от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004, като взе предвид основанията, посочени в член 116 от Директива 2001/83/ЕО.
- PRAC прегледа наличните данни от проучване A3921133 относно увеличения риск от белодробен емболизъм и обща смъртност при пациенти с фактори за сърдечносъдов риск, лекувани за ревматоиден артрит с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно (BID).
- PRAC заключи, че се наблюдава статистически и клинично важна разлика в появата на белодробен емболизъм в групата на лечение с тофацитиниб 10 mg в сравнение с контролната група на активен ТНФ инхибитор. В проучването общата честота на белодробен емболизъм е 6 пъти по-висока в групата на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в сравнение с групата на ТНФ инхибитор и приблизително 3 пъти по-висока от тази при тофацитиниб в други проучвания в рамките на програмата за тофацитиниб. Отбелязва се и увеличение на смъртността поради всякакви причини в групата на 10 mg BID.

- Поради това, като взе предвид този сериозен риск, PRAC счита, че до приключване на задълбочения преглед е подходящо да се ограничи броят на пациентите с известни рискови фактори за белодробен емболизъм, изложени на тофацитиниб 10 mg BID. Следователно PRAC препоръчва като временни мерки да се измени продуктовата информация, за да се въведе противопоказание за употребата на тофацитиниб 10 mg BID при пациенти с известни рискови фактори за белодробен емболизъм. PRAC също така въведе предупреждения относно риска от белодробен емболизъм в информацията за продукта.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Xeljanz (тофацитиниб) остава благоприятно при спазване на договорените временни изменения в информацията за продукта. В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Xeljanz (тофацитиниб).