

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Studie A3921133 je probíhající otevřená studie, která u pacientů s revmatoidní artritidou hodnotí bezpečnost podávání tofacitinibu 5 mg dvakrát denně a tofacitinibu 10 mg dvakrát denně ve srovnání s inhibitorem tumor nekrotizujícího faktoru (TNFi). Studie je prováděna v rámci poregistračního závazku a jejím cílem je posoudit riziko kardiovaskulárních příhod při podávání tofacitinibu pacientům ve věku 50 let nebo starších, kteří vykazují alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, např. v současné době kouří, mají vysoký krevní tlak, vysokou hladinu cholesterolu, diabetes mellitus, infarkt myokardu v anamnéze, ischemickou chorobu srdeční v rodinné anamnéze nebo mimokloubní revmatoidní artritidu. Všichni pacienti užívali při vstupu do studie stabilní dávky methotrexátu.

Dne 12. února 2019 informoval držitel rozhodnutí o registraci agenturu, že ve studii A3921133 bylo hlášeno zvýšené riziko plicní embolie a celkové úmrtnosti. V této klinické studii byla celková incidence plicní embolie 5,96krát vyšší ve skupině léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně oproti skupině léčené inhibitorem TNF a přibližně 3krát vyšší než u tofacitinibu v jiných studiích v celém programu hodnocení tofacitinibu.

V návaznosti na informace obdržené od držitele rozhodnutí o registraci začala agentura posuzovat zvýšené riziko plicní embolie a celkové úmrtnosti u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory léčených z důvodu revmatoidní artritidy 10 mg tofacitinibu dvakrát denně a jeho možný dopad na registraci přípravku Xeljanz. Na konci března 2019 bylo přímo zdravotnickým pracovníkům rozesláno sdělení s cílem informovat předepisující lékaře o údajích vyplývajících ze studie A3921133, které se týkají těchto rizik.

Vzhledem k závažnosti nových údajů a vzhledem k možnému trombogennímu účinku tofacitinibu by měla být výše uvedená zjištění dále zkoumána. Měl by být posouzen jejich vliv, jakož i dopad rizika trombotických příhod, zejména plicní embolie a hluboké žilní trombózy, na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku ve schválených indikacích a dávkách.

Dne 15. května 2019 požádala Evropská komise v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 agenturu o stanovisko, zda má být rozhodnutí o registraci přípravku Xeljanz zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Evropská komise dále požádala agenturu o co nejrychlejší předložení stanoviska, zda je nutné přijmout prozatímní opatření s cílem zajistit bezpečné a účinné používání tohoto léčivého přípravku.

Aktuální doporučení se týká pouze prozatímních opatření doporučených výborem PRAC pro přípravek Xeljanz na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici. Tato prozatímní opatření nemají vliv na výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Xeljanz obsahuje tofacitinib, což je selektivní inhibitor rodiny Janus kináz (JAK). Tofacitinib je inhibitor JAK (Janus kinázy) 1, 2 a 3. Jedná se o perorální DMARD (chorobu modifikující antirevmatikum). Inhibice JAK1 a JAK3 zeslabuje signalizaci interleukinů (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) a interferonů typu I/II, což vede k modulaci imunitní a zánětlivé odpovědi. V EU byl přípravek Xeljanz registrován dne 21. března 2017 k léčbě revmatoidní artritidy. V červnu 2018 byl schválen k léčbě psoriatické artritidy a v červenci 2018 byl schválen rovněž k léčbě ulcerózní kolitidy. V EU je tofacitinib registrován jako 5mg a 10mg potahovaná tableta. Doporučená dávka pro revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu je 5 mg dvakrát denně, přičemž pro ulcerózní kolitidu činí doporučená dávka 10 mg dvakrát denně po dobu prvních 8 týdnů a poté 5 mg dvakrát denně. U pacientů, kteří nedosáhnou do 8. týdne adekvátního léčebného přínosu, může být podávání indukční dávky 10 mg

dvakrát denně prodlouženo na dalších 8 týdnů (na celkem 16 týdnů), po kterých následuje podávání 5 mg dvakrát denně jako udržovací léčba. Indukční léčbu tofacitinibem je třeba přerušit u pacientů, u kterých se do 16. týdne neprojeví žádné známky léčebného přínosu. U některých pacientů, například u těch, u nichž selhala předchozí léčba antagonistou tumor nekrotizujícího faktoru, je třeba jako udržovací léčbu zvážit pokračování v podávání dávky 10 mg dvakrát denně za účelem udržení léčebného přínosu. Pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na tofacitinib 5 mg podávaný dvakrát denně jako udržovací léčba, mohou mít přínos ze zvýšení dávky tofacitinibu na 10 mg podávaných dvakrát denně.

Z předběžných výsledků studie A3921133 u pacientů s revmatoidní artritidou s kardiovaskulárními rizikovými faktory je zřejmé, že při užívání tofacitinibu 10 mg podávaného dvakrát denně je riziko plicní embolie šestinásobné ve srovnání se skupinou léčenou inhibitorem TNF (TNFi). To dokládají křivky Kaplan-Meier, které ukazují, že v porovnání s TNFi je riziko plicní embolie při podávání tofacitinibu 10 mg dvakrát denně v průběhu času soustavně zvýšené. Rovněž byl pozorován podobný trend rizika hluboké žilní trombózy v závislosti na dávce, a to s nejvyšším rizikem u tofacitinibu podávaného v dávce 10 mg dvakrát denně, a vyššího rizika arteriálních trombotických příhod a úmrtí (z kardiovaskulárních a všech ostatních příčin) u dávky 10 mg dvakrát denně ve srovnání s TNFi. Ve srovnání s TNFi nebyla ve skupině léčené 5 mg dvakrát denně zvýšena rizika arteriálních trombotických příhod a úmrtí.

Tato zjištění odpovídají dalším klinickým studiím, které naznačují, že zde existuje vyšší riziko trombotických příhod (zejména plicní embolie), které je vyšší u tofacitinibu podávaného v dávce 10 mg dvakrát denně než u tofacitinibu podávaného v dávce 5 mg dvakrát denně. Toto zvýšené riziko bylo pozorováno u pacientů s revmatoidní artritidou se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod (analýza podskupiny RA P123LTE) a naznačují jej také příhody plicní embolie, které byly zaznamenány u pacientů s ulcerózní kolitidou užívajících 10 mg dvakrát denně jako udržovací léčbu (po 8 týdnech).

Považuje se za pravděpodobné, že vztah (odvíjející se od dávky) mezi tofacitinibem a trombotickými příhodami, včetně plicní embolie, je výraznější u pacientů, kteří vedle svého autoimunitního onemocnění, jež je indikací pro tofacitinib, již vykazují zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění. Při neexistenci jasného mechanistického vysvětlení trombotických příhod nelze vyloučit příčinu v podobě trombogenního účinku tofacitinibu.

Má se za to, že zde kromě rizika plicní embolie existuje také zvýšené riziko hluboké žilní trombózy. Vyplývá to z výsledků studie A3921133 u pacientů s revmatoidní artritidou s kardiovaskulárními rizikovými faktory, u nichž byl pozorován nárůst případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy v závislosti na dávce. Vyplývá to také z předpokladu, že plicní embolie je obvykle pokračováním hluboké žilní trombózy v pánevní oblasti nebo dolních končetinách, přičemž podobně jako ve studii může být výskyt projevů plicní embolie obecně asi třikrát vyšší než výskyt hluboké žilní trombózy (Heit 2015¹).

Údaje z jiných klinických studií navíc naznačují, že incidence² plicní embolie u dávky 10 mg dvakrát denně byla nejvyšší u pacientů s ulcerózní kolitidou (0,25 [0,07–0,64]), následovali pacienti léčení z důvodu revmatoidní artritidy (0,13 [0,08–0,21]), pacienti s psoriázou (0,09 [0,04–0,19]) a pacienti s psoriatickou artritidou (0 [0,0–0,58]).

Vyšší incidenci plicní embolie u pacientů s ulcerózní kolitidou užívajících 10 mg dvakrát denně nelze zcela vysvětlit vyšším základním rizikem plicní embolie u této populace pacientů, neboť incidence u

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.

pacientů léčených 5 mg dvakrát denně je nižší. V případě revmatoidní artritidy byla také pozorována nižší incidence plicní embolie u pacientů léčených dávkou 5 mg ve srovnání s dávkou 10 mg dvakrát denně, i když rozdíl mezi nimi je velmi malý. Vztah závislosti odpovědi na dávce naznačuje u plicní embolie také analýza souhrnné studijní databáze při zohlednění kardiovaskulárních faktorů. I u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem je incidence plicní embolie vyšší u pacientů užívajících dávku 10 mg dvakrát denně ve srovnání s pacienty užívajícími dávku 5 mg dvakrát denně. Tato zjištění naznačují možný vztah závislosti na dávce, který vyžaduje další hlubší posouzení.

Aby bylo možné vyhodnotit riziko u různých indikací a dávkovacích režimů, jsou potřebné další informace. Vysoké riziko plicní embolie pozorované ve studii revmatoidní artritidy související s 10 mg tofacitinibu podávanými dvakrát denně však nelze vyloučit u pacientů s ulcerózní kolitidou léčených také dávkou 10 mg dvakrát denně, kteří vykazují vysoké riziko vzniku plicní embolie.

Na základě aktuálně dostupných informací je tofacitinib spojen s rizikem plicní embolie závislým na dávce. Podle průběžných výsledků studie A3921133 je toto riziko významné u pacientů léčených dávkou 10 mg dvakrát denně. Plicní embolie je závažný život ohrožující stav, přičemž příznivý poměr přínosů a rizik přípravku Xeljanz závisí na schopnosti tomuto riziku účinně zabránit. V současné době nejsou zavedena žádná opatření, jež by adekvátně minimalizovala riziko plicní embolie u pacientů s vyšším rizikem plicní embolie užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně. Vzhledem k riziku a závažnosti této příhody proto výbor PRAC doporučil přijetí prozatímních opatření k omezení užívání tofacitinibu u pacientů, kteří jsou indikováni k dávce 10 mg tofacitinibu dvakrát denně, než bude dokončen úplný přezkum údajů. Pacienti mohou dávku tofacitinibu 10 mg dvakrát denně užívat pouze v případě, že nevykazují rizikové faktory přispívající k plicní embolii.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 vyplývající z farmakovigilančních údajů o přípravku Xeljanz, zejména pokud jde o potřebu prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 s přihlédnutím k důvodům stanoveným v článku 116 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje ze studie A3921133 o zvýšeném riziku plicní embolie a celkové úmrtnosti u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory léčených z důvodu revmatoidní artritidy 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že v porovnání s aktivní kontrolou inhibítorem TNF byl pozorován statisticky a klinicky významný rozdíl výskytu plicní embolie ve skupině léčené 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. Celková incidence plicní embolie byla šestkrát vyšší ve skupině léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve srovnání se skupinou léčenou inhibítorem TNF a přibližně třikrát vyšší než u tofacitinibu v jiných studiích v celém programu hodnocení tofacitinibu. Ve skupině léčené 10 mg dvakrát denně bylo také pozorováno zvýšení úmrtnosti ze všech příčin.
- S ohledem na toto závažné riziko je proto výbor PRAC toho názoru, že dokud nebude dokončen důkladný přezkum, je vhodné omezit počet pacientů se známými rizikovými faktory plicní embolie vystavených tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně. Proto výbor PRAC doporučil jako prozatímní opatření změnit informace o přípravku tak, aby bylo podávání tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kontraindikováno u pacientů, kteří mají známé rizikové faktory plicní embolie. Výbor PRAC rovněž do informací o přípravku přidal varování o riziku plicní embolie.

Na základě výše uvedeného zastává výbor stanovisko, že poměr přínosů a rizik přípravku Xeljanz (tofacitinib) zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené prozatímní změny. Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Xeljanz (tofacitinib).