

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Studie A3921133 je probíhající otevřená klinická studie, která u pacientů s revmatoidní artritidou hodnotí bezpečnost podávání tofacitinibu 5 mg dvakrát denně a tofacitinibu 10 mg dvakrát denně ve srovnání s inhibítorům tumor nekrotizujícího faktoru (etanerceptem nebo adalimumabem). 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 Evropskou agenturu pro léčivé přípravky, 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 inhibítorům tumor nekrotizujícího faktoru a přibližně 3krát vyšší než u tofacitinibu v jiných studiích v celém programu vývojového hodnocení tofacitinibu. Rada pro sledování bezpečnosti údajů (DSMB) doporučila studii A3921133 upravit a léčbu tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ukončit. Stojí za zmínku, že Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) podmínil pokračování studie tím, že účastníci, jimž byla podávána dávka 10 mg dvakrát denně, přejdou na nižší dávku 5 mg dvakrát denně.

Na základě informací obdržených od držitele rozhodnutí o registraci byl členským státům EU na konci března 2019 rozeslán informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC), který předepisující osoby informoval o údajích vyplývajících ze studie A3921133. Kromě toho zahájila agentura EMA posuzování zvýšeného rizika plicní embolie a celkové úmrtnosti pacientů léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně a jejich možný dopad na registraci přípravku Xeljanz v rámci postupu zpracování signálů. Na základě informací, které byly k dispozici a byly posouzeny v rámci postupu zpracování signálů, dospěl výbor PRAC k závěru, že tofacitinib je spojen s rizikem plicní embolie závislým na dávce.

Vzhledem k závažnosti plicní embolie a k nejistotě, pokud jde o podkladový mechanismus, výbor PRAC rozhodl, že dopad uvedených zjištění na poměr přínosů a rizik tofacitinibu ve všech schválených indikacích a dávkách je třeba posoudit v plném rozsahu a vydat oznámení o předložení věci k přezkoumání. S ohledem na závažnost rizika doporučil výbor PRAC zavést prozatímní opatření, než bude přezkum dokončen. Na konci května 2019 bylo rozeslán druhý informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC), který předepisující osoby informoval o těchto prozatímních opatřeních.

Přípravek Xeljanz obsahuje tofacitinib, což je selektivní inhibitor rodiny Janus kináz. Tofacitinib je inhibitor Janus kináz 1, 2 a 3 a je klasifikován jako onemocnění modifikující antirevmatický přípravek k ústnímu podání. Inhibice Janus kináz 1 a 3 zeslabuje signalizaci interleukinů (interleukiny 2, 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 schválen ve formě 5mg a 10mg potahovaných tablet. 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.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Účinnost přípravku Xeljanz v jeho různých schválených indikacích již byla v minulosti stanovena a není v rámci stávajícího postupu zpochybňována.

Dostupné údaje ukazují, že tofacitinib zvyšuje riziko tromboembolické žilní nemoci (hluboké žilní trombózy a plicní embolie) u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, zejména u pacientů léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně, především u těch s rizikovými faktory pro tromboembolickou žilní nemoc a rovněž s rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhody. Údaje od pacientů trpících ulcerózní kolitidou – byť poněkud omezené – nenaznačují zvýšené riziko tromboembolické žilní nemoci u populace, která již vykazuje zvýšené výchozí riziko trombotických příhod. Riziko tromboembolické žilní nemoci se nicméně zdá být vyšší u pacientů s ulcerózní kolitidou v remisi. Jelikož se předpokládá, že trombotické příhody sdílejí podobný způsob účinku, výsledky studie u pacientů s revmatoidní artritidou (A3921133) lze s určitou obezřetností extrapolovat i pro ostatní indikace.

Co se týče úmrtnosti (při zohlednění údajů získaných ve fázi užívání přípravku a během 28 dnů, kdy přípravek užíván nebyl), průběžné analýzy studie 1133 naznačují hraničně významný dvojnásobný nárůst v případě nižší dávky tofacitinibu a významný trojnásobný nárůst v případě vyšší dávky ve srovnání s aktivním kontrolním přípravkem, tj. inhibítorem tumor nekrotizujícího faktoru. Zčásti to bylo zapříčiněno vyšší mírou úmrtnosti v důsledku infekcí v případě tofacitinibu. Míra úmrtnosti v důsledku kardiovaskulárních příhod byla přibližně dvojnásobně vysoká v případě dávky 10 mg dvakrát denně ve srovnání s aktivními kontrolními přípravky (inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru), což nelze vysvětlit nárůstem počtu případů plicní embolie. Vyšší míra úmrtnosti v případě dávky 10 mg ve srovnání s 5 mg není z jiných studií patrná.

Revmatoidní artritida a psoriatická artritida

Výbor PRAC dospěl k závěru, že riziko trombotických příhod závislé na dávce, jakkoli je závažné a potenciálně život ohrožující, lze řídit zavedením vhodných opatření k minimalizaci rizik.

Ve studii 1133 bylo riziko plicní embolie v případě nižší dávky 5 mg v průměru mírné (na rozdíl od dávky 10 mg), přičemž 5 mg je standardní dávka pro artritické indikace (incidence 0,27 na 100 patientských let (95% CI 0,12–0,52), přídavné riziko 1,8 / 1 000 patientských let). Je třeba poznamenat, že pacienti s revmatoidní artritidou jsou populací se zvýšeným rizikem trombotických příhod ve srovnání s obecnou populací. Je-li však přítomen jeden nebo více rizikových faktorů pro plicní embolii / hlubokou žilní embolii, existují důkazy o tom, že riziko plicní embolie / hluboké žilní trombózy vzroste také v případě tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru.

Léčbu tofacitinibem u pacientů s přídavnými rizikovými faktory pro plicní embolii / hlubokou žilní trombózu je proto vhodné důkladně zvážit. Na základě toho dospěl výbor PRAC k závěru, že v souhrnu údajů o přípravku by mělo být zdůrazněno, že doporučená dávka 5 mg dvakrát denně

by u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou neměla být překračována. Po konzultaci s odborníky na schůzi ad hoc dospěl výbor PRAC rovněž k závěru, že prozatímní kontraindikace není považována za nezbytnou. Odborníci byli spíše toho názoru, že pacienti se známými rizikovými faktory tromboembolické žilní nemoci mohou být nadále léčeni tofacitinibem za předpokladu, že budou zavedena vhodná opatření ke zmírnění rizik a ošetřující lékař zaujme obezřetný individuální přístup (včetně vyhýbání se antikoncepčním přípravkům k ústnímu podání a další rizikovým faktorům pro tromboembolickou žilní nemoc, nakolik je to možné).

Důvodem ke znepokojení je rovněž pozorovaná zvýšená úmrtnost zjištěná při předběžných analýzách studie 1133. Zvýšená úmrtnost se nicméně neodráží v jiných dlouhodobých rozšířených studiích za účasti pacientů s revmatoidní artritidou mimo studii 1133 pro dávku 5 mg a 10 mg. Pacientům v uvedených studiích byla umožněna změna dávky, a tudíž je pozorovaný rozdíl menší. Úmrtnost je zahrnuta jako výsledek ve stávajících probíhajících poregistračních studiích bezpečnosti, které mohou po určité době poskytnout více informací o úmrtnosti v případě tofacitinibu 5 mg v porovnání s jinou léčbou.

Nejčastější příčinou úmrtí v případě tofacitinibu 5 mg ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru byly závažné infekce, kdežto v případě dávky 10 mg to byly kardiovaskulární příhody. Do souhrnu údajů o přípravku bylo doplněn text zdůrazňující, že dávka 10 mg by se neměla používat u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou.

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby zhodnotil, zda lze určit pacienty se zvýšeným rizikem úmrtí během léčby tofacitinibem. Ačkoli jednoznačné rizikové faktory nebylo možné stanovit, riziko úmrtnosti roste u pacientů ve věku kolem 65 let a výše. Tento nárůst byl vyšší v případě tofacitinibu ve srovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru a lze jej z větší části připsat závažným infekcím. Do souhrnu údajů o přípravku bylo doplněno varování upozorňující, že tofacitinib by měl být zvažován k léčbě u pacientů ve věku 65 let a vyšším, pouze pokud není k dispozici žádná vhodná alternativní léčba, a v souladu s tím byly upraveny také informační materiály.

Jak je uvedeno výše, ačkoli je riziko plicní embolie a úmrtnosti považováno za velmi závažné, výbor PRAC dospěl k závěru, že jej lze náležitě řídit zařazením varování pro pacienty se zvýšeným rizikem trombotických příhod.

Ulcerózní kolitida

Zánětlivé onemocnění střev je samo o sobě spojováno s přibližně dvojnásobně zvýšeným rizikem tromboembolické žilní nemoci [relativní riziko 2,20 (95% CI 1,83 – 2,65)] v porovnání s obecnou populací, která zánětlivým onemocněním střev netrpí³. Kromě toho je tromboembolická žilní nemoc u pacientů s ulcerózní kolitidou spojována se značnou nemocností a úmrtností a s vyšším počtem úmrtí v důsledku plicní embolie u pacientů se zánětlivým onemocněním střev v porovnání s obecnou populací^{1, 2}.

Ani plicní embolie, ani hluboká žilní trombóza nebyly při indukční léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve studiích A3921094 a A3921095 u pacientů se středně až vysoce aktivní ulcerózní kolitidou pozorovány. Žilní tromboembolické příhody – plicní embolie (n= 4 z 1 157) a hluboká žilní trombóza (n= 1 z 1 157) – však byly pozorovány při prodloužené léčbě (tj. ve dnech 217 až

¹ Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2272–80.”

² Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:609–17.

1 149) tofacitinibem 10 mg dvakrát denně u pacientů s ulcerózní kolitidou v remisi. Všichni tito pacienti vykazovali jeden nebo více rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění. I přes omezený počet pozorovaných případů tromboembolické žilní nemoci mezi pacienty s ulcerózní kolitidou léčenými tofacitinibem je třeba poznamenat, že všechny případy tromboembolické žilní nemoci se vyskytly během udržovací léčby tofacitinibem v 10mg dávkách dvakrát denně, zatímco během indukční léčby tofacitinibem při téže dávce žádné případy tromboembolické žilní nemoci pozorovány nebyly. Uvedené výsledky ukazují, že aktivita onemocnění může být relevantní ve vztahu k hodnocení rizika tromboembolické žilní nemoci u pacientů s ulcerózní kolitidou. Tofacitinib může snížit absolutní riziko tromboembolické žilní nemoci u pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou díky svým protizánětlivým vlastnostem. V důsledku (téměř úplné) absence zánětu u pacientů s ulcerózní kolitidou v remisi nekompenzují protizánětlivé vlastnosti tofacitinibu jeho trombogenní potenciál. To by vysvětlovalo, proč byly všechny případy tromboembolické žilní nemoci pozorovány během udržovací léčby tofacitinibem v případě ulcerózní kolitidy v remisi.

I přes omezené údaje týkající se rizika tromboembolické žilní nemoci během udržovací léčby tofacitinibem v případě ulcerózní kolitidy ve srovnání s revmatoidní artritidou lze odhadovat, že tofacitinib může zvyšovat riziko tromboembolické žilní nemoci, jak se ukázalo u pacientů s revmatoidní artritidou, neboť není pravděpodobné, že by se bezpečnostní profil samotné léčivé látky, tj. tofacitinibu, u různých indikací výrazně lišil. Výše zmíněná varování jsou tudíž relevantní i pro tuto indikaci.

U pacientů se zvýšeným rizikem žilních tromboembolických příhod (např. obezita, pokročilý věk, tromboembolická žilní nemoc v anamnéze) se udržovací léčba tofacitinibem 10 mg v případě pacientů s ulcerózní kolitidou a známými rizikovými faktory pro tromboembolickou žilní nemoc nedoporučuje, pokud je k dispozici alternativní léčba. Do informací o přípravku bylo doplněno příslušné varování. Další léčba 10mg dávkou by měla být u těchto pacientů co nejkratší.

Souhrnně vzato neumožňují dostupné údaje učinit konečné závěry, pokud jde o riziko tromboembolické žilní nemoci u pacientů s ulcerózní kolitidou léčených tofacitinibem v porovnání s pacienty s revmatoidní artritidou léčenými tofacitinibem. U pacientů s revmatoidní artritidou se nicméně při léčbě tofacitinibem projevily případy tromboembolické žilní nemoci a závažných infekcí závislé na dávce. Lze odhadovat, že podobné účinky se mohou objevit i u pacientů s ulcerózní kolitidou. Riziko tromboembolické žilní nemoci v souvislosti s tofacitinibem se zdá být vyšší u pacientů, u nichž onemocnění není aktivní, tzn. s onemocněním v remisi. Není známo, do jaké míry lze pozorování týkající se rizika tromboembolické žilní nemoci u pacientů s revmatoidní artritidou, která byla pozorována ve studii 1133, extrapolovat na pacienty s ulcerózní kolitidou. Poměr přínosů a rizik tofacitinibu při léčbě ulcerózní kolitidy však zůstává příznivý. U pacientů se známými rizikovými faktory pro tromboembolickou žilní nemoc by se léčba tofacitinibem měla používat obezřetně bez ohledu na indikaci a dávku. Kromě toho by udržovací léčba tofacitinibem 10 mg dvakrát denně měla být předepisována na nejkratší možnou dobu, a to na základě důkladného zvážení přínosů a rizik pro jednotlivé pacienty.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Xeljanz (tofacitinib).
- Výbor PRAC zvážil veškeré údaje předložené v rámci postupu přezkoumání, které se týkají rizika tromboembolické žilní nemoci a celkové úmrtnosti, včetně písemných odpovědí

poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci a výsledků konzultace na ad hoc schůzi skupiny odborníků.

- Výbor PRAC dospěl k závěru, že tofacitinib je spojen se zvýšeným rizikem tromboembolických žilních příhod, a to hluboké žilní trombózy i plicní embolie, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro tromboembolickou žilní nemoc. Výbor PRAC dále dospěl k závěru, že riziko tromboembolických žilních příhod je závislé na dávce.
- Výbor dospěl k závěru, že ačkoli údaje týkající se pacientů s ulcerózní kolitidou a psoriatickou artritidou jsou omezené, výsledky studie A3921133 za účasti pacientů s revmatoidní artritidou jsou relevantní i pro ostatní indikace.
- Na základě průběžných analýz studie A3921133 dospěl výbor PRAC rovněž k závěru, že existuje možné riziko týkající se zvýšené úmrtnosti. Zčásti bylo zapříčiněno vyšší mírou úmrtnosti v důsledku závažných infekcí v případě tofacitinibu. To bylo zjevné zejména u pacientů ve věku 65 let a vyšším, a proto by tofacitinib měl být u těchto pacientů zvažován pouze tehdy, pokud není k dispozici vhodná alternativní léčba.
- Za účelem minimalizace uvedených rizik doporučil výbor PRAC doplnit do informací o přípravku varování ohledně zvýšeného rizika tromboembolické žilní nemoci pozorovaného u pacientů užívajících tofacitinib, především těch se známými rizikovými faktory pro tromboembolickou žilní nemoc. Výbor PRAC rovněž doporučil, aby byla léčba tofacitinibem u pacientů s podezřením na tromboembolickou žilní nemoc ukončena.
- Dále výbor PRAC doplnil varování, že použití tofacitinibu 10 mg dvakrát denně k udržovací léčbě u pacientů s ulcerózní kolitidou a známými rizikovými faktory pro tromboembolickou žilní nemoc se nedoporučuje, pokud je k dispozici vhodná alternativní léčba. Konkrétně pro pacienty, kteří podstupují udržovací léčbu ulcerózní kolitidy, pak bylo rovněž doplněno vyjasnění dávkování.
- Výbor PRAC doporučil příslušným způsobem aktualizovat informační materiály.
- Výbor PRAC také odsouhlasil zásadní prvky přímé komunikace se zdravotnickými pracovníky i časový plán pro distribuci dopisů.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Xeljanz (tofacitinib) zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku a přijetí dalších opatření k minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučuje změnu v registracích přípravku Xeljanz (tofacitinib).

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.