

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η μελέτη A3921133 είναι μια εν εξελίξει ανοιχτή κλινική μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας της τοφασιτινίμης 5 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα (BID) και της τοφασιτινίμης 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (ετανερσέπτη ή αδαλιμουμάμπη) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA). Η μελέτη αποτελεί υποχρέωση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και στόχο έχει την αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω που λαμβάνουν τοφασιτινίμη και παρουσιάζουν τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως κάπνισμα, υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό καρδιακής προσβολής, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσου, εξωαρθρικό ρευματισμό. Πριν από την έναρξη της μελέτης όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ως βασική αγωγή σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης.

Στις 12 Φεβρουαρίου 2019 ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ότι η μελέτη A3921133 κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής και συνολικής θνησιμότητας. Στην εν λόγω κλινική μελέτη η συνολική συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής ήταν κατά 5,96 φορές μεγαλύτερη στο σκέλος της τοφασιτινίμης 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με το σκέλος του αναστολέα TNF και περίπου 3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την τοφασιτινίμη σε άλλες μελέτες που εκπονήθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος ανάπτυξης για την ουσία. Η Επιτροπή παρακολούθησης ασφάλειας και δεδομένων (DSMB) εισηγήθηκε την τροποποίηση της μελέτης A3921133 με σκοπό τη διακοπή της θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Υπηρεσία Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) έθεσε τη συνέχιση της μελέτης υπό την προϋπόθεση οι ασθενείς που είχαν καταναμηθεί ώστε να λάβουν τη δόση 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα να μεταβούν στη χαμηλότερη δόση των 5 mg BID.

Κατόπιν των πληροφοριών που ελήφθησαν από τον ΚΑΚ, μια άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) κοινοποιήθηκε στα κράτη μέλη στο τέλος Μαρτίου 2019 προκειμένου να ενημερωθούν οι συνταγογράφοι για τα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη A3921133. Επιπλέον, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων κίνησε διαδικασία ανίχνευσης ζητημάτων ασφάλειας για την αξιολόγηση του αυξημένου κινδύνου πνευμονικής εμβολής και συνολικής θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα και των πιθανών επιπτώσεων στην άδεια κυκλοφορίας του Xeljanz. Με βάση τις διαθέσιμες και πληροφορίες που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανίχνευσης ζητημάτων ασφάλειας, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τοφασιτινίμη σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της πνευμονικής εμβολής και τις αβεβαιότητες σχετικά με τον υποκείμενο μηχανισμό, η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι οι επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων στη σχέση κινδύνου/οφέλους της τοφασιτινίμης σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις και δόσεις θα πρέπει να αξιολογηθούν πλήρως για την έκδοση γνωμοδότησης. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα του κινδύνου, η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε τη σύσταση προληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια του ελέγχου. Μια δεύτερη άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας κοινοποιήθηκε στο τέλος Μαρτίου 2019 προκειμένου να ενημερωθούν οι συνταγογράφοι για τα εν λόγω προληπτικά μέτρα.

Το Xeljanz περιέχει τη δραστική ουσία τοφασιτινίμη, η οποία είναι εκλεκτικός αναστολέας της οικογένειας κινασών Janus (JAK). Η τοφασιτινίμη είναι αναστολέας των κινασών Janus 1, 2 και 3 και ταξινομείται στην κατηγορία των τροποποιητικών της νόσου αντιρρευματικών φαρμάκων

(DMARD) που χορηγείται από

το στόμα. Η αναστολή της JAK1 και της JAK3 εξασθενίζει τη σηματοδότηση των ιντερλευκινών (IL2, 4, 7, 9, 15 και 21) και των ιντερφερονών τύπου I/II, γεγονός που προκαλεί τροποποίηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης.

Το Xeljanz έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ στις 21 Μαρτίου 2017 για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τον Ιούνιο του 2018, το φάρμακο έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας, ενώ τον Ιούλιο του 2018 έλαβε έγκριση και για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Στην ΕΕ η τοφασιτινίμη είναι εγκεκριμένη ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 και 10 mg. Η συνιστώμενη δόση για τη ρευματοειδή και την ψωριασική αρθρίτιδα είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα, ενώ για την ελκώδη κολίτιδα είναι 10 mg δύο φορές την ημέρα για τις 8 πρώτες εβδομάδες θεραπείας και, στη συνέχεια, 5 mg δύο φορές την ημέρα. Στους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν επαρκές θεραπευτικό όφελος έως την όγδοη εβδομάδα, η δόση έναρξης των 10 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να συνεχιστεί για 8 επιπλέον εβδομάδες (16 εβδομάδες στο σύνολο), ακολουθούμενη από 5 mg δύο φορές την ημέρα ως θεραπεία συντήρησης. Η θεραπεία με τη δόση έναρξης τοφασιτινίμης πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους έως την εβδομάδα 16. Για ορισμένους ασθενείς, όπως αυτούς που υποβλήθηκαν προηγουμένως σε ανεπιτυχή θεραπεία με ανταγωνιστή του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνέχισης της χορήγησης δόσης συντήρησης των 10 mg δύο φορές την ημέρα, ώστε να διατηρηθεί το θεραπευτικό όφελος. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση της απόκρισης με τη συντηρητική θεραπεία συντήρησης τοφασιτινίμης 5 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα μπορούν να χορηγούνται 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η αποτελεσματικότητα του Xeljanz στις αντίστοιχες διάφορες εγκεκριμένες ενδείξεις έχει τεκμηριωθεί στο παρελθόν και δεν τίθεται υπό αμφισβήτηση στην παρούσα διαδικασία.i

Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η τοφασιτινίμη αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και PE) σε ασθενείς με ρευματοειδή και ψωριασική αρθρίτιδα, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg BID και κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, καθώς και παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Δεδομένα από ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα, αν και περιορισμένα, δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε έναν πληθυσμό που παρουσιάζει ήδη αυξημένο αρχικό κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων. Ωστόσο, ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής φαίνεται ότι είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση. Καθώς θεωρείται ότι τα θρομβωτικά επεισόδια έχουν κοινό τρόπο δράσης, τα αποτελέσματα που εξαγονται από τη μελέτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (A3921133) μπορούν - με κάποια επιφύλαξη - να παρεκταθούν σε άλλες ενδείξεις.

Αναφορικά στη θνησιμότητα (λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα κατά τη θεραπεία με το φάρμακο και τα δεδομένα άνευ θεραπείας για περίοδο 28 ημερών), οι ενδιάμεσες αναλύσεις της μελέτης 1133 υποδεικνύουν μια οριακά σημαντική αύξηση κατά δύο φορές για τη χαμηλή δόση τοφασιτινίμης, και σημαντική αύξηση κατά 3 φορές για την υψηλή δόση, έναντι του δραστικού παράγοντα ελέγχου TNFi. Κάτι τέτοιο οφείλεται εν μέρει σε ένα υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας λόγω της εμφάνισης λοιμώξεων για την τοφασιτινίμη. Τα ποσοστά θνησιμότητας λόγω καρδιακών επεισοδίων ήταν περίπου διπλάσια για τη δόση των 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα

συγκριτικά με τους δραστικούς παράγοντες ελέγχου (TNFi), γεγονός που δεν μπορεί να ερμηνευτεί από την αύξηση των επεισοδίων πνευμονικής εμβολής. Το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας για τη δόση των 10 mg συγκριτικά με τη δόση των 5 mg δεν είναι εμφανές από άλλες μελέτες.

Ρευματοειδής και ψωριασική αρθρίτιδα

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι ο δοσοεξαρτώμενος κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων, παρόλο που θεωρούνται σοβαρά και δυνητικώς απειλητικά για τη ζωή, μπορεί να αντιμετωπιστεί με την εφαρμογή κατάλληλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Στη μελέτη 1133, το μέγεθος του κινδύνου πνευμονικής εμβολής ήταν κατά μέσο όρο περιορισμένος για τη χαμηλή δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα (σε αντίθεση με το σκέλος δόσης 10 mg), η οποία αποτελεί την καθιερωμένη δόση για τις ενδείξεις αρθρίτιδας (ποσοστό επίπτωσης 0,27 ανά 100 έτη ασθενών (95% ΔΕ 0,12-0,52) επιπρόσθετος κίνδυνος 1,8 /1000 PY). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αποτελούν ήδη έναν πληθυσμό που διατρέχει κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, παρουσία ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου για πνευμονική εμβολή/εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος πνευμονική εμβολής/εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι επίσης αυξημένος για την τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές την ημέρα συγκριτικά με τους ανταγωνιστές TNF.

Ως εκ τούτου, η θεραπεία με τοφαστινίμη σε ασθενείς με παράγοντες επιπρόσθετου κινδύνου για πνευμονική εμβολή/εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Συνεπώς, η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα πρέπει να τονιστεί ότι η συνιστώμενη δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη για τη ρευματοειδή και την ψωριασική αρθρίτιδα. Μετά από διαβούλευση με εμπειρογνώμονες σε μια εκ των υστέρων συνεδρίαση, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε επίσης ότι δεν θεωρείται απαραίτητη η αναγραφή προληπτικής αντένδειξης. Αντιθέτως, οι εμπειρογνώμονες ήταν της άποψης ότι οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής θα μπορούσαν να εξακολουθούν να λαμβάνουν θεραπεία με τοφαστινίμη υπό την προϋπόθεση να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα μετριασμού κινδύνου και μια εξατομικευμένη προσεκτική προσέγγιση από τον θεράποντα ιατρό (συμπεριλαμβανομένης της αποφυγής από του στόματος αντισύλληψης και άλλων παραγόντων κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όπου αυτό κρίνεται εφικτό).

Η αυξημένη θνησιμότητα που παρατηρείται στις προκαταρκτικές αναλύσεις της μελέτης 1133 είναι επίσης ανησυχητική. Εντούτοις, η αυξημένη θνησιμότητα δεν αντικατοπτρίζεται στις υπόλοιπες μακροπρόθεσμες μελέτες επέκτασης εκτός της 1133 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα για τη δόση 5 mg και 10 mg. Στους ασθενείς επιτράπηκε να μεταβούν σε αυτές τις μελέτες και, ως εκ τούτου, η παρατηρηθείσα αντίθεση/διαφορά είναι μικρότερη. Η θνησιμότητα περιλαμβάνεται ως έκβαση στις υφιστάμενες εν εξελίξει μελέτες PASS, οι οποίες εις βάθος χρόνου μπορούν να παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την θνησιμότητα για τα 5 mg τοφαστινίμης συγκριτικά με άλλες θεραπείες.

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες αιτίες θανάτου για τη δόση των 5 mg, σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές TNF, ήταν η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων, ενώ για τη δοσολογία των 10 mg ήταν καρδιαγγειακοί θάνατοι. Στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος έχει συσταθεί η αναγραφή μιας πρότασης με σκοπό να επισημανθεί περαιτέρω ότι η δόση των 10 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς και ψωριασικής αρθρίτιδας.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προβεί στην αξιολόγηση του γεγονότος εάν οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφαστινίμη θα μπορούσαν να

προσδιοριστούν. Παρόλο που δεν μπορούν να προσδιοριστούν σαφείς παράγοντες κινδύνου, για ασθενείς ηλικίας περίπου 65 ετών και άνω, ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι αυξημένος. Αυτή η αύξηση ήταν υψηλότερη για την τοφαστινίμη συγκριτικά με τους ανταγωνιστές TNF, και αποδόθηκε κυρίως σε σοβαρές λοιμώξεις. Στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος έχει συμπεριληφθεί προειδοποίηση που επισημαίνει ότι η χορήγηση τοφαστινίμης θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών μόνο εφόσον δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία, ενώ αντίστοιχα τροποποιήθηκαν τα εκπαιδευτικά υλικά.

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, παρόλο που ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής και θνησιμότητας θεωρείται ιδιαίτερα σοβαρός, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι ο κίνδυνος μπορεί να αντιμετωπιστεί κατάλληλα με τη συμπερίληψη προειδοποιήσεων για ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.

Ελκώδης κολίτιδα

Η αυτή καθαυτή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου σχετίζεται με περίπου διπλάσια αύξηση [σχετικός κίνδυνος 2,20 (95% ΔΕ 1,83 – 2,65)] του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής έναντι του γενικού πληθυσμού χωρίς φλεγμονώδη νόσο του εντέρου³. Επιπλέον, η φλεβική θρομβοεμβολή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα με υψηλότερα ποσοστά θανάτου λόγω πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου έναντι του γενικού πληθυσμού^{1, 2}.

Δεν παρατηρήθηκε πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κατά τη θεραπεία με δόση έναρξης τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα στις μελέτες A3921094 και A3921095 σε ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο, φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια PE (n= 4 από 1157) και DVT (n= 1 από 1157) παρατηρήθηκαν κατά την παρατεταμένη θεραπεία (δηλ. 217 έως 1149 ημέρες) με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση. Όλοι οι αντίστοιχοι ασθενείς εμφάνιζαν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Παρά τον περιορισμένο αριθμό των παρατηρούμενων περιστατικών φλεβικής θρομβοεμβολής μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με τοφαστινίμη, επισημαίνεται ότι όλα τα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με τοφαστινίμη σε δόσεις τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής κατά τη θεραπεία με δόση έναρξης τοφαστινίμης στην ίδια δοσολογία. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η ενεργότητα της νόσου μπορεί να είναι σημαντική όσον αφορά την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η τοφαστινίμη έχει τη δυνατότητα να μειώσει τον απόλυτο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της. Λόγω της (σχεδόν) απουσίας φλεγμονής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της τοφαστινίμης δεν θα αντισταθμίσουν τη θρομβογόνο δυνατότητα της τοφαστινίμης. Κάτι τέτοιο θα ερμήνευε τον λόγο που όλα τα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με τοφαστινίμη για την ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση.

Παρά τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με τοφαστινίμη για ελκώδη κολίτιδα συγκριτικά με τη ρευματοειδή

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.

αρθρίτιδα, είναι εύλογο που η τοφαστινίμη δύνатаι να αυξήσει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όπως διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς είναι απίθανο το προφίλ ασφάλειας της δραστικής ουσίας, τοφαστινίμη, να είναι σημαντικά διαφορετικό για τις διαφορετικές ενδείξεις. Ως εκ τούτου, οι προειδοποιήσεις που αναφέρονται ανωτέρω είναι επίσης σημαντικές στη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. παχυσαρκία, προχωρημένη ηλικία, ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής) η θεραπεία συντήρησης με τοφαστινίμη 10 mg δεν συνιστάται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εμφανίζουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Στις πληροφορίες προϊόντος έχει συμπεριληφθεί αντίστοιχα μια προειδοποίηση. Η περαιτέρω θεραπεία με τη δόση 10 mg θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη σε αυτούς τους ασθενείς.

Συνοπτικά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων αναφορικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία με τοφαστινίμη συγκριτικά με τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό θεραπεία με τοφαστινίμη. Ωστόσο, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση των φλεβικών θρομβοεμβολών και των σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοφαστινίμη. Είναι αληθοφανές ότι ενδέχεται να παρατηρηθούν παρόμοιες επιδράσεις σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ο σχετικός με την τοφαστινίμη κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής φαίνεται ότι είναι υψηλότερος σε ασθενείς χωρίς ενεργό νόσο, δηλαδή νόσο σε ύφεση. Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό οι παρατηρήσεις σχετικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που διαπιστώθηκαν στη μελέτη 1113 μπορούν να παρεκταθούν στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Εντούτοις, η σχέση οφέλους/κινδύνου της τοφαστινίμης στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας παραμένει θετική. Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, η θεραπεία με τοφαστινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ανεξάρτητα από την ένδειξη και τη δοσολογία. Επιπλέον, η θεραπεία συντήρησης με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να συνταγογραφείται για όσο το δυνατόν σύντομη διάρκεια με βάση την προσεκτική στάθμιση οφέλους και κινδύνου για κάθε ασθενή ατομικά.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη της τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Xeljanz (τοφαστινίμη).
- Η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν κατά την αίτηση γνωμοδότησης σχετικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και τη συνολική θνησιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των επεξηγήσεων που υποβλήθηκαν εγγράφως από τον κάτοχο αδείας κυκλοφορίας καθώς και το αποτέλεσμα διαβούλευσης κατά την εκ των υστέρων συνεδρίαση με ομάδα εμπειρογνομόνων.
- Η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι η τοφαστινίμη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (φλεβική θρομβοεμβολή), τόσο για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση όσο και για την πνευμονική εμβολή, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής. Η Επιτροπή

Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε περαιτέρω ότι ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι δοσοεξαρτώμενος.

- Η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι, παρόλο που τα δεδομένα για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα είναι περιορισμένα, τα αποτελέσματα από τη μελέτη A3921133 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι σχετικά για τις άλλες ενδείξεις.
- Σύμφωνα με τις ενδιάμεσες αναλύσεις της μελέτης A3921133 η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε επίσης ότι υπάρχει πιθανός κίνδυνος σχετικά με την αύξηση της θνησιμότητας. Κάτι τέτοιο οφείλεται εν μέρει σε ένα υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας λόγω της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων για την τοφασινίμπη. Αυτό ήταν κυρίως εμφανές για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και, ως εκ τούτου, η χορήγηση τοφασινίμπης σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εφόσον δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.
- Για την ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων, η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε την εισαγωγή προειδοποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος αναφορικά με τον αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασινίμπη, κυρίως για ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή. Η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε επίσης τη διακοπή της θεραπείας με τοφασινίμπη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη φλεβική θρομβοεμβολή.
- Επιπλέον, η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε την αναγραφή προειδοποίησης κατά την οποία η θεραπεία συντήρησης με τοφασινίμπη 10 mg δύο φορές την ημέρα δεν συνιστάται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι παρουσιάζουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, εκτός εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Προστέθηκαν επίσης διευκρινήσεις σχετικά με τη δοσολογία, κυρίως για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα υπό θεραπεία συντήρησης.
- Η επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε την αντίστοιχη ενημέρωση των εκπαιδευτικών υλικών.
- Επίσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου καθόρισε την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμα για τη διανομή της.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Xeljanz (τοφασινίμπη) παραμένει ευνοϊκή, εφόσον ενσωματωθούν οι τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος και εφαρμοστούν επιπλέον μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Xeljanz (τοφασινίμπη).

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.