

**Приложение IV**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Проучване A3921133 е текущо отворено клинично 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 (етанерцепт или адалимумаб) 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 сърдечно-съдови 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 Европейска агенция по лекарствата (EMA), че в проучване A3921133 е съобщен повишен риск от белодробен емболизъм (БЕ) и обща смъртност. В това клинично изпитване общата заболяемост от БЕ е 5,96 пъти по-висока в групата на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в сравнение с групата на инхибитор на TNF и приблизително 3 пъти по-висока, отколкото при тофацитиниб в други проучвания в рамките на програмата за тофацитиниб. Съветът за мониторинг на безопасността на данните (DSMB) препоръчва проучване A3921133 да се модифицира, за да се преустанови лечението с тофацитиниб 10 mg BID. Трябва да се отбележи, че FDA представя за обсъждане продължаването на изпитването при условие, че участниците, на които е назначена 10 mg BID доза, са преминали към по-ниската 5 mg BID доза.

След получената от ПРУ информация, в края на март 2019 г. в държавите — членки на ЕС, е разпространено директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC), което информира предписващите лекари за данните, получени от проучване A3921133. Освен това EMA започва да оценява повишения риск от БЕ и общата смъртност при пациенти, лекувани с 10 mg тофацитиниб два пъти дневно и потенциалното му въздействие върху разрешението за употреба на Xeljanz при процедура, свързана със сигнала. Въз основа на информацията, налична и оценена по време на процедурата за подаване на сигнали, PRAC заключава, че тофацитиниб е свързан с дозо-зависим риск от БЕ.

Предвид сериозността на БЕ и несигурността относно основния механизъм, PRAC решава, че въздействието на тези констатации върху съотношението полза/риск на тофацитиниб при всички разрешени показания и дози трябва да бъде изцяло оценено и да бъде изпратено уведомление за сезиране. Предвид сериозността на риска PRAC препоръчва въвеждането на временни мерки, докато прегледът продължава. В края на май 2019 г. е разпространено второ DHPC, за да информира предписващите лекари за тези временни мерки.

Xeljanz съдържа тофацитиниб (tofacitinib), който е селективен инхибитор на фамилията на Янус киназите (JAK). Тофацитиниб е инхибитор на JAK 1, 2 и 3 и е класифициран като болест-модифициращо антиревматично лекарство (DMARD) за перорално приложение. Инхибирането на JAK1 и JAK3 отслабва предаването на сигналите на интерлевкините (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) и интерферони 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 (РА). 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, 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 до седмица 16. При някои пациенти, като такива с неуспешна предходна терапия с антагонисти на тумор-некротизиращ фактор (ТНФ), 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 тофацитиниб до 10 mg, прилаган два пъти дневно.

### **Общо резюме на научната оценка на PRAC**

Ефективността на Xeljanz при неговите одобрени различни показания е предварително установена и не е поставена под въпрос в настоящата процедура.

Наличните данни показват, че тофацитиниб повишава риска от венозен тромбоемболизъм (ДВТ и БЕ) при пациенти с РА и ПсА, особено при пациенти, лекувани с 10 mg тофацитиниб, и особено при пациенти с рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, както и рискови фактори за сърдечносъдови събития. Данните от пациенти, страдащи от УК, макар и по някакъв начин ограничени, не показват повишен риск от ВТЕ в популация, която вече има изходен повишен риск от тромботични събития. Рискът от ВТЕ обаче изглежда по-висок при пациенти с УК в ремисия. Тъй като се предполага, че тромботичните събития споделят общ начин на действие, резултатите, получени от проучването на РА (A3921133), могат да бъдат — с известна предпазливост — екстраполирани за други показания.

По отношение на смъртността (като се вземат предвид данните за дните, в които се провежда лечение и 28-дневните периоди без лечение), междинните анализи на проучване 1133 показват гранично-значимо повишаване от два пъти за ниската доза тофацитиниб и значително 3-кратно повишаване за високата доза срещу активен контрол TNFi. Това отчасти се дължи на по-високия процент смъртност поради инфекции за тофацитиниб. Процентите на смъртност от сърдечни събития са около два пъти по-високи за дозата от 10 mg BID в сравнение с активните контроли (TNFi), което не може да се обясни с повишаване на събитията на БЕ. От други проучвания не е видно процентът смъртност за 10 mg да е по-висок в сравнение с този за 5 mg.

#### *Ревматоиден артрит и псориатичен артрит*

PRAC заключава, че дозо-зависимият риск от тромботични събития, макар и сериозен и потенциално животозастрашаващ, може да се управлява с прилагането на подходящи мерки за намаляване на риска.

В проучване 1133 размерът на риска от белодробен емболизъм е като цяло умерен за ниската доза от 5 mg BID (за разлика от групата, която получава доза от 10 mg), което е стандартната доза за показанията за артрит (честота на заболяемост 0,27 на 100 пациентогодини (95 % CI 0,12–0,52) допълнителен риск 1,8/1000 PY). Следва да се отбележи, че в сравнение с общата популация, пациентите с РА вече са популация с риск от тромботични събития. При наличие на един или повече рискови фактори за БЕ/ДВТ обаче има доказателства, че в сравнение с анти-TNF, рискът за БЕ/ДВТ също е повишен за тофацитиниб 5 mg BID.

Следователно, лечението с тофацитиниб при пациенти с допълнителни рискови фактори за РЕ/ДВТ трябва да бъде внимателно оценено. Във връзка с това PRAC счита, че в КХП трябва да се подчертае, че препоръчителната доза от 5 mg BID не трябва да бъде превишавана за РА и ПсА. След консултация с експерти по време на *ad-hoc* среща, PRAC също заключава, че временното противопоказание не се счита за необходимо. Вместо това експертите са на мнение, че пациентите с известни рискови фактори за ВТЕ все още могат да бъдат лекувани с тофацитиниб, при условие че са въведени подходящи мерки за намаляване на риска и лекуващият лекар предприема индивидуален подход на бдителност (включително избягване на орална контрацепция и други рискови фактори за ВТЕ, където е възможно).

Наблюдаваната повишена смъртност в предварителните анализи на проучване 1133 също предизвиква безпокойство. Увеличената смъртност обаче не се отразява на другите, различни от 1133 РА, дългосрочни проучвания за удължаване за дозата от 5 mg и от 10 mg. На пациентите е позволено да преминат в тези проучвания и поради това наблюдаваният контраст/разлика е по-малък. Смъртността е включена като резултат в съществуващите текущи PASS проучвания, които с течение на времето могат да дадат допълнителна информация за смъртността при приложение на 5 mg тофацитиниб в сравнение с други лечения.

Най-често срещаните причини за смърт за дозата от 5 mg, в сравнение с анти-TNF, са сериозни инфекции, докато за 10 mg доза това е сърдечносъдовата смърт. В КХП е включен текст, за да се обърне допълнително внимание, че дозата от 10 mg не трябва да се използва за РА и ПсА.

От ПРУ е поискано да оцени дали пациентите с повишен риск от смърт по време на лечение с тофацитиниб могат да бъдат идентифицирани. Въпреки че не могат да бъдат определени ясни рискови фактори, при пациенти на възраст 65 години и повече, рискът за смъртност се увеличава. Това увеличение е по-високо за тофацитиниб в сравнение с анти-TNF и се дължи главно на сериозни инфекции. В КХП е включено предупреждение, което подчертава, че при пациенти на възраст над 65 години приложението на тофацитиниб трябва да се обмисля само ако не е налице подходящо алтернативно лечение и обучителните материали са съответно изменени.

Както е споменато по-горе, въпреки че рискът от БЕ и смъртност се счита за много сериозен, PRAC заключава, че рискът може да бъде управляван по подходящ начин с включване на предупреждения за пациенти с повишен риск от тромботични събития.

#### *Улцерозен колит*

Самото възпалително заболяване на червата е свързано с приблизително двукратно увеличение [относителен риск 2,20 (95 % CI 1,83 – 2,65)] на риска от ВТЕ в сравнение с общата популация без възпалително заболяване на червата<sup>3</sup>. Освен това ВТЕ при пациенти с УК е свързан със значителна заболеваемост и смъртност с по-високи проценти на смърт вследствие белодробен емболизъм при пациенти с IBD, отколкото в общата популация<sup>1, 2</sup>.

В проучвания A3921094 и A3921095, при пациенти с умерено до силно активен УК, не са наблюдавани нито БЕ, нито ДВТ след индукционно лечение с тофацитиниб 10 mg BID. При

---

<sup>1</sup> 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.”

<sup>2</sup> 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.

продължително лечение (т.е. 217 до 1149 дни) с тофацитиниб 10 mg BID при пациенти с УК в ремисия обаче са наблюдавани венозни тромбоемболични събития БЕ (n=4 от 1157) и ДВТ (n=1 от 1157). Всички съответни пациенти са имали един или повече рискови фактори за сърдечносъдови заболявания. Въпреки ограничения брой на наблюдаваните случаи на ВТЕ сред пациенти с УК, лекувани с тофацитиниб, се отбелязва, че всички случаи на ВТЕ са възникнали по време на поддържащото лечение с тофацитиниб при дози на тофацитиниб от 10 mg BID, докато случаи на ВТЕ не са наблюдавани при индукционно лечение с тофацитиниб при същата доза. Тези резултати показват, че активността на заболяването може да има значение по отношение на оценката на риска от ВТЕ при пациенти с УК. Тофацитиниб може да намали абсолютния риск от ВТЕ при пациенти с активен УК благодарение на неговите противовъзпалителни свойства. Поради (почти) липсата на възпаление при пациенти с УК в ремисия, противовъзпалителните свойства на тофацитиниб няма да компенсират тромбогенния потенциал на тофацитиниб. Това би обяснило защо всички случаи на ВТЕ са наблюдавани по време на поддържащо лечение с тофацитиниб за УК в ремисия.

Въпреки ограничените данни за риска от ВТЕ по време на поддържащото лечение с тофацитиниб за УК в сравнение с РА, съществува вероятност тофацитиниб да повиши риска от ВТЕ при пациенти с УК, както е показано при пациенти с РА, тъй като е малко вероятно профилът на безопасност на самото активно вещество тофацитиниб да се различава съществено за различни показания. Следователно горепосочените предупреждения също са от значение при това показание.

При пациенти, които са изложени на повишен риск от венозни тромбоемболични събития (напр. затлъстяване, напреднала възраст, анамнеза за ВТЕ) поддържащо лечение с тофацитиниб 10 mg не се препоръчва при пациенти с УК, които имат известни рискови фактори за ВТЕ, освен ако няма налично подходящо алтернативно лечение. В информацията за продукта е включено съответно предупреждение. При тези пациенти по-нататъшно лечение с дозата от 10 mg трябва да е възможно най-кратко.

В обобщение, наличните данни не позволяват да се направят окончателни заключения по отношение на риска от ВТЕ при пациенти с УК, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с пациенти, лекувани с тофацитиниб. Въпреки това при пациенти с РА е показано дозозависимо увеличение на ВТЕ и сериозни инфекции при лечението с тофацитиниб. Възможно е подобни ефекти да възникнат при пациенти с УК. Свързаният с тофацитиниб риск от ВТЕ изглежда по-висок при пациенти без активно заболяване, т.е. заболяване в ремисия. Не е известно до каква степен наблюденията по отношение на риска от ВТЕ при пациенти с РА, акцентирани в проучване 1113, могат да бъдат екстраполирани за пациенти с УК. Независимо от това, съотношението полза/риск на тофацитиниб при лечението на УК остава положително. При пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ лечението с тофацитиниб трябва да се прилага с повишено внимание, независимо от показанията и дозировката. В допълнение поддържащото лечение с тофацитиниб 10 mg BID трябва да бъде предписано за възможно най-кратко време въз основа на внимателно претегляне на ползите и рисковете при отделните пациенти.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, която е в резултат от получените данни за проследяване на лекарствената безопасност на Xeljanz (тофацитиниб).

- PRAC взе предвид съвкупността от данни, подадени по време на сезирането във връзка с риска от венозен тромбоемболизъм и обща смъртност, включително отговорите, представени в писмен вид от притежателя на разрешението за употреба, както и резултатите от консултация по време на срещата на *ad-hoc* експертната група.
- PRAC заключи, че тофацитиниб е свързан с повишен риск от венозни тромбоемболични събития (VTE), както за дълбока венозна тромбоза, така и за белодробен емболизъм, особено при пациенти с рискови фактори за венозен тромбоемболизъм. PRAC освен това заключи, че рискът от събития на венозен тромбоемболизъм зависи от дозата.
- PRAC заключава, че въпреки ограничените данни за пациенти с улцерозен колит и псориатичен артрит, резултатите от проучване A3921133 при пациенти с ревматоиден артрит са от значение за останалите показания.
- Въз основа на междинните анализи на проучване A3921133, PRAC също заключава, че съществува потенциален риск по отношение на повишената смъртност. Отчасти това се дължи на по-високия процент на смъртност поради сериозни инфекции при тофацитиниб. Това е особено изразено при пациенти на възраст 65 години и повече, поради което тофацитиниб трябва да се прилага при тези пациенти само ако липсва подходящо алтернативно лечение.
- За да се сведат до минимум тези рискове, PRAC препоръчва в информацията за продукта да се въведат предупреждения относно увеличаване на риска от VTE, наблюдаван при пациенти, приемащи тофацитиниб, особено за пациенти с известни рискови фактори за VTE. PRAC също препоръчва прекратяване на лечението с тофацитиниб при пациенти със съмнение за VTE.
- Освен това PRAC въвежда предупреждение, че тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за поддържащо лечение не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за VTE, освен ако няма подходящо алтернативно лечение. Пояснения за дозировката също са добавени, особено за пациенти с УК при поддържащо лечение.
- PRAC препоръчва съответно актуализиране на обучителните материали.
- PRAC също се договори за директна комуникация с медицинските специалисти, заедно със сроковете за нейното разпространение.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск при Xeljanz (тофацитиниб) остава благоприятно, като съгласуваните промени се включат в продуктовата информация и се прилагат допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на Xeljanz (тофацитиниб).

### **Становище на CHMP**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.