

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ispitivanje A3921133 otvoreno je kliničko ispitivanje u tijeku kojim se ocjenjuje sigurnost tofacitiniba od 5 mg koji se primjenjuje dvaput dnevno i tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s inhibitorom čimbenika nekroze tumora (etanercept ili adalimumab) u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Ispitivanje je obaveza proizašla nakon odobrenja kojim se želi ocijeniti rizik od kardiovaskularnih događaja nakon primjene tofacitiniba u bolesnika od 50 godina i starijih koji imaju barem još jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, npr. pušenje, visoki krvni tlak, visoke razine kolesterola, šećernu bolest, anamnezu srčanog udara, obiteljsku anamnezu koronarne srčane bolesti, ekstraartikularni reumatoidni artritis. Svi bolesnici pristupili su ispitivanju uz primjenu stabilnih doza pozadinskog metotreksata.

Dana 12. veljače 2019. nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavijestio je Europsku agenciju za lijekove da je u ispitivanju A3921133 bio zabilježen povećan rizik od plućne embolije i veća ukupna stopa smrtnosti. U tom kliničkom ispitivanju ukupna pojava plućne embolije bila je za 5,96 puta veća kod primjene tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi sa skupinom s inhibitorom TNF te približno 3 puta veća u usporedbi s primjenom tofacitiniba u drugim ispitivanjima u cijelom programu za razvoj tofacitiniba. Odbor za promatranje sigurnosnih podataka (DSMB) preporučio je izmjenu ispitivanja A3921133 kako bi se prekinulo liječenje tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno. Treba napomenuti da je američka Agencija za hranu i lijekove podvrgla nastavak ispitivanja uvjetu da su ispitanici kojima je dodijeljeno doziranje od 10 mg dvaput dnevno prebačeni na manju dozu od 5 mg dvaput dnevno.

Nakon informacija dobivenih od nositelja odobrenja za stavljanje u promet, krajem ožujka 2019. upućena je izravna obavijest zdravstvenim radnicima u državama članicama kako bi osobe koje propisuju lijek bile upoznate s podacima iz ispitivanja A3921133. Nadalje, EMA je počela s procjenom povećanog rizika od plućne embolije i ukupne smrtnosti bolesnika koji se liječe tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno i njegova mogućeg učinka na odobrenje za stavljanje lijeka Xeljanz u promet u postupku praćenja sigurnosnih signala. Na temelju podataka dostupnih i procijenjenih tijekom postupka praćenja signala, Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zaključio je da se tofacitinib povezuje s rizikom od plućne embolije ovisno o dozi.

S obzirom na ozbiljnost plućne embolije i nesigurnosti u vezi s mehanizmom, PRAC je odlučio da se učinak tih nalaza na omjer koristi i rizika od tofacitiniba u svim odobrenim indikacijama i dozama treba u potpunosti ocijeniti čime će se dobiti obavijest o upućivanju. S obzirom na ozbiljnost rizika, PRAC je preporučio uvođenje privremenih mjera dok je pregled podataka bio u tijeku. Krajem svibnja 2019. upućeno je drugo pismo zdravstvenim radnicima kako bi osobe koje propisuju lijek bile informirane o tim privremenim mjerama.

Xeljanz sadrži tofacitinib koji je selektivni inhibitor Janus kinaze (JAK) koja pripada obitelji kinaza. Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK) 1, 2 i 3, te je klasificiran kao oralni antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD). Inhibicija kinaze JAK1 i JAK3 slabi signalizaciju interleukina (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) i interferona tipa I/II, što uzrokuje modulaciju imunskog i upalnog odgovora.

Xeljanz je dobio odobrenje za stavljanje u promet u EU-u 21. ožujka 2017. za liječenje reumatoidnog artritisa. U lipnju 2018. dobiva odobrenje za liječenje psorijatičnog artritisa, a u srpnju 2018. dobiva i odobrenje za liječenje ulceroznog kolitisa.

Tofacitinib je u EU-u odobren kao filmom obložena tableta od 5 i 10 mg. Preporučena doza za reumatoidni artritis i psorijatični artritis je 5 mg dvaput dnevno, a za ulcerozni kolitis 10 mg dvaput dnevno prvih 8 tjedana, a nakon toga 5 mg dvaput dnevno. Za bolesnike koji do 8. tjedna

ne pokažu odgovarajuće rezultate terapije, početnu dozu od 10 mg dvaput dnevno moguće je produžiti na dodatnih 8 tjedana (ukupno 16 tjedana), nakon čega slijedi doza od 5 mg dvaput dnevno za održavanje. Početnu terapiju tofacitinibom moguće je prekinuti u bolesnika u kojih se rezultati terapije ne pokažu do 16. tjedna. Za neke bolesnike u kojih primjerice prethodna terapija antagonistima čimbenika nekroze tumora (TNF) nije djelovala, potrebno je razmotriti nastavak terapije s dozom od 10 mg dvaput dnevno radi održavanja rezultata terapije. Bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na terapiju održavanja tofacitinibom od 5 mg dvaput dnevno mogu imati koristi od povećanja doze na 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Učinkovitost lijeka Xeljanz u odobrenim različitim indikacijama prethodno je utvrđena i ovim se postupkom ne dovodi u pitanje.

Dostupni podaci pokazuju da tofacitinib povećava rizik od venske tromboembolije (duboka venska tromboza i plućna embolija) u bolesnika s reumatoidnim artritismom i psorijatičnim artritismom, posebno u bolesnika liječenih tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno, a posebice u bolesnika s čimbenicima rizika od venske tromboembolije te s čimbenicima rizika od kardiovaskularnih bolesti. Podaci o bolesnicima koji boluju od ulceroznog kolitisa, iako donekle ograničeni, ne ukazuju na povećani rizik od venske tromboembolije u populaciji s već osnovnim povećanim rizikom od tromboze. Međutim, čini se da je rizik od venske tromboembolije veći u bolesnika s ulceroznim kolitismom u remisiji. Kako se pretpostavlja da bolesti tromboze imaju jednak način djelovanja, rezultati dobiveni iz ispitivanja reumatoidnog artritisa (A3921133) mogu se, uz određeni oprez, ekstrapolirati na druge indikacije.

U pogledu smrtnosti (uzimajući u obzir podatke o uzimanju lijeka i 28-dnevnom neuzimanju lijeka), privremene analize ispitivanja 1133 pokazuju granično značajno povećanje od dva puta za malu dozu tofacitiniba i značajno povećanje od tri puta za veliku dozu, u usporedbi s aktivnom kontrolom inhibitora TNF-a. To je dijelom uvjetovano višom stopom smrtnosti zbog infekcija u bolesnika liječenih tofacitinibom. Stope smrtnosti zbog srčanih bolesti bile su približno dvostruko veće kod doze od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s aktivnim kontrolama (inhibitori TNF-a), što se ne može objasniti porastom pojava plućne embolije. Viša stopa smrtnosti pri 10 mg u usporedbi s 5 mg nije vidljiva iz ostalih ispitivanja.

Reumatoidni artritis i psorijatični artritis

PRAC je zaključio da se rizikom od tromboze ovisno o dozi, iako je ozbiljan i potencijalno opasan po život, može upravljati primjenom odgovarajućih mjera smanjenja rizika.

U ispitivanju 1133, veličina rizika od plućne embolije bila je prosječno skromna za nisku dozu od 5 mg dvaput dnevno (za razliku od skupine s dozom od 10 mg), što je standardna doza za indikacije artritisa (stopa incidencije 0,27 na 100 bolesnika na godinu (95 % CI 0,12 – 0,52) aditivni rizik 1,8/1000 bolesnika na godinu). Treba napomenuti da su bolesnici koji boluju od reumatoidnog artritisa već populacija s rizikom od tromboze u usporedbi s općom populacijom. Međutim, u prisutnosti jednog ili više čimbenika rizika za plućnu emboliju / duboku vensku trombozu, postoje dokazi da se rizik za plućnu emboliju / duboku vensku trombozu povećava i pri primjeni tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno u usporedbi s anti-TNF-om.

Stoga liječenje tofacitinibom u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za plućnu emboliju / duboku vensku trombozu treba pažljivo procijeniti. Uzevši to u obzir, PRAC je smatrao da u sažetku opisa svojstava lijeka treba naglasiti da se preporučena doza od 5 mg dvaput dnevno ne smije premašiti za reumatoidni artritis i psorijatični artritis. Nakon savjetovanja sa stručnjacima na

ad hoc sastanku, PRAC je također zaključio da privremene kontraindikacije nisu potrebne. Umjesto toga, stručnjaci su smatrali da se bolesnici s poznatim čimbenicima rizika od venske tromboembolije mogu i dalje liječiti tofacitinibom pod uvjetom da se poduzmu odgovarajuće mjere ublažavanja rizika i ako liječnik poduzme individualan oprezni pristup (uključujući izbjegavanje oralne kontracepcije i drugih čimbenika rizika za vensku tromboemboliju, ako je moguće).

Zabrinjavajuća je i opažena povećana smrtnost u preliminarnim analizama ispitivanja 1133. Međutim, povećana smrtnost nije odražena u drugim dugoročnim produženim ne-1133 ispitivanjima reumatoidnog artritisa za doze od 5 mg i 10 mg. Bolesnicima je bilo dopušteno prebacivanje u tim ispitivanjima te je u skladu s tim opaženi kontrast/razlika manja. Smrtnost je uključena kao ishod u postojećim PASS ispitivanjima koja su u tijeku, koja bi nakon nekog vremena mogla pružiti dodatne informacije o smrtnosti od tofacitiniba od 5 mg u usporedbi s drugim liječenjima.

Najčešći uzroci smrti pri dozi od 5 mg, u usporedbi s anti-TNF-om, bile su ozbiljne infekcije, dok su pri doziranju od 10 mg to bile kardiovaskularne smrti. U sažetak opisa svojstava lijeka dodana je izjava kako bi se dodatno naglasilo da se doza od 10 mg ne smije primjenjivati za reumatoidni artritis i psorijatični artritis.

Od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da ocijeni je li moguće identificirati bolesnike s povećanim rizikom od smrti tijekom liječenja tofacitinibom. Iako se ne mogu utvrditi jasni čimbenici rizika, u bolesnika starijih od 65 godina rizik od smrtnosti se povećava. To je povećanje bilo veće za tofacitinib u usporedbi s anti-TNF-om i uglavnom se pripisivalo ozbiljnim infekcijama. U sažetak opisa svojstava lijeka dodano je upozorenje kojim se naglašava da tofacitinib treba razmatrati samo u bolesnika starijih od 65 godina ako nije dostupno odgovarajuće alternativno liječenje te su edukacijski materijali izmijenjeni u skladu s tim.

Kao što je prethodno spomenuto, iako se rizik od plućne embolije i smrtnosti smatraju vrlo ozbiljnim, PRAC je zaključio da se rizikom može upravljati na odgovarajući način dodavanjem upozorenja za bolesnike s povećanim rizikom od tromboze.

Ulcerozni kolitis

Sama upalna bolest crijeva povezana je s približno dvostrukim povećanjem [relativni rizik 2,20 (95 % CI 1,83 – 2,65)] rizika od venske tromboembolije u usporedbi s općom populacijom bez upalne bolesti crijeva³. Nadalje, venska tromboembolija u bolesnika s ulceroznim kolitisom povezana je sa znatnim morbiditetom i mortalitetom s višim stopama smrti od plućne embolije u bolesnika s upalnom bolesti crijeva nego u općoj populaciji^{1, 2}.

Plućna embolija i duboka venska tromboza nisu zapažene nakon indukcijskog liječenja tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno u ispitivanjima A3921094 i A3921095 u bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom. Međutim, zapažene su bolesti venske tromboembolije, plućna embolija (n = 4 od 1 157) i duboka venska tromboza (n = 1 od 1157) nakon produženog liječenja (odnosno, od 217 do 1 149 dana) tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno u bolesnika s ulceroznim kolitisom u remisiji. Svi navedeni bolesnici imali su jedan ili više čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest. Unatoč ograničenom broju promatranih slučajeva venske tromboembolije među bolesnicima s ulceroznim kolitisom liječenim tofacitinibom, primjećuje se da su se svi slučajevi venske tromboembolije pojavili tijekom terapije održavanja

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.

tofacitinibom pri dozama tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno, a nisu zabilježeni slučajevi venske tromboembolije pri indukcijskom liječenju tofacitinibom u jednakoj dozi. Ti rezultati pokazuju da aktivnost bolesti može biti važna s obzirom na procjenu rizika od venske tromboembolije u bolesnika s ulceroznim kolitisom. Tofacitinib može smanjiti apsolutni rizik od venske tromboembolije u bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom zbog svojih protuupalnih svojstava. Zbog (gotovo) odsutnosti upale u bolesnika s ulceroznim kolitisom u remisiji, protuupalna svojstva tofacitiniba neće nadoknaditi trombogeni potencijal tofacitiniba. Time se može objasniti zašto su svi slučajevi venske tromboembolije zabilježeni tijekom terapije održavanja tofacitinibom za ulcerozni kolitis u remisiji.

Unatoč ograničenim podacima o riziku od venske tromboembolije tijekom terapije održavanja tofacitinibom za ulcerozni kolitis u usporedbi s reumatoidnim artritismom, vjerojatno je da tofacitinib može povećati rizik od venske tromboembolije u bolesnika s ulceroznim kolitisom kao što je zapaženo u bolesnika s reumatoidnim artritismom, jer je mala vjerojatnost da se sigurnosni profil same djelatne tvari tofacitiniba bitno razlikuje za različite indikacije. Stoga su i prethodno navedena upozorenja bitna u ovoj indikaciji.

U bolesnika s povećanim rizikom od venske tromboembolije (npr. pretilost, starija dob, anamneza venske tromboembolije) ne preporučuje se terapija održavanja tofacitinibom od 10 mg u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, osim ako ne postoji odgovarajuće alternativno liječenje. U skladu s time, u informacije o lijeku dodano je upozorenje. Daljnje liječenje dozom od 10 mg u takvih bolesnika treba biti što kraće.

Ukratko, na temelju raspoloživih podataka nisu mogući konačni zaključci u vezi s rizikom od venske tromboembolije u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su liječeni tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima s reumatoidnim artritismom liječenima tofacitinibom. Međutim, u bolesnika s reumatoidnim artritismom zapaženo je povećanje ovisno o dozi pojava venske tromboembolije i ozbiljnih infekcija nakon liječenja tofacitinibom. Vjerojatno je da se slični učinci mogu pojaviti i u bolesnika sa ulceroznim kolitisom. Čini se da je rizik od venske tromboembolije povezan s tofacitinibom veći u bolesnika bez aktivne bolesti, odnosno kada je bolest u remisiji. Nije poznato u kojoj se mjeri opažanja s obzirom na rizik od venske tromboembolije u bolesnika s reumatoidnim artritismom zabilježena u ispitivanju 1113 mogu ekstrapolirati na bolesnike s ulceroznim kolitisom. Ipak, omjer koristi i rizika tofacitiniba u liječenju ulceroznog kolitisa i dalje je pozitivan. U bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, liječenje tofacitinibom treba primjenjivati s oprezom bez obzira na indikacije i doziranje. Osim toga, terapiju održavanja tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno trebalo bi propisati na najkraće moguće razdoblje na temelju pažljivog odmjeravanja koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji za lijek Xeljanz (tofacitinib).
- PRAC je razmotrio ukupnost podataka dostavljenih tijekom upućivanja u vezi s rizikom od venske tromboembolije i ukupne smrtnosti, uključujući odgovore koje je podnio nositelj odobrenja za stavljanje promet u pisanom obliku te ishod savjetovanja na sastanku ad hoc stručne skupine.
- PRAC je zaključio da je tofacitinib povezan s povećanim rizikom od pojave venske tromboembolije (VTE), kako duboke venske tromboze, tako i plućne embolije, posebice u

bolesnika koji imaju čimbenike rizika za vensku tromboemboliju. PRAC je nadalje zaključio da rizik od pojave venske tromboembolije ovisi o dozi.

- PRAC je zaključio da, iako su podaci za bolesnike s ulceroznim kolitisom i psorijatičnim artritisom ograničeni, rezultati ispitivanja A3921133 na bolesnicima s reumatoidnim artritisom relevantni su za ostale indikacije.
- Na temelju privremenih analiza ispitivanja A3921133, PRAC je također zaključio da postoji potencijalni rizik u vezi s povećanom smrtnošću. To je dijelom uvjetovano višom stopom smrtnosti zbog ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih tofacitinibom. To je bilo posebno očito u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, stoga liječenje tofacitinibom treba razmotriti u tih bolesnika samo ako nije dostupno odgovarajuće alternativno liječenje.
- Kako bi se ti rizici sveli na najmanju moguću mjeru, PRAC je preporučio dodavanje upozorenja u informacije o lijeku u vezi s povećanim rizikom od venske tromboembolije zapaženim u bolesnika koji uzimaju tofacitinib, posebice za bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju. PRAC je također preporučio da se prekine liječenje tofacitinibom u bolesnika sa sumnjom na vensku tromboemboliju.
- Nadalje, PRAC je dodao upozorenje da se tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno za terapiju održavanja ne preporučuje u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, osim ako ne postoji odgovarajuće alternativno liječenje. Pojašnjenja o doziranju također su dodana posebno za bolesnike s ulceroznim kolitisom koji su na održavanju.
- PRAC je preporučio ažuriranje edukacijskih materijala u skladu s tim.
- PRAC je također postigao dogovor o izravnoj obavijesti zdravstvenim radnicima, zajedno s vremenskim rokovima za njezinu distribuciju.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Xeljanz (tofacitinib) ostaje povoljan uz uvjet da se u informacije o lijeku uvedu dogovorene izmjene i provedu dodatne mjere smanjenja rizika.

Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Xeljanz (tofacitinib).

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.