

IV priedas
Mokslinés iřvados

Mokslinės išvados

Tyrimas A39211133 – tai dar neužbaigtas atviro modelio klinikinis tyrimas, kurį atliekant vertinamas du kartus per parą (BID) vartojamų tofacitinibo 5 mg ir 10 mg dozių saugumas reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams, jį lyginant su naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriaus (etanercepto arba adalimumabo) saugumu. Šis tyrimas yra poregistracinio laikotarpio įsipareigojimas, kurio tikslas – įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų riziką tofacitinibą vartojantiems 50 metų arba vyresnio amžiaus pacientams, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos veiksnys, pvz., pacientas šiuo metu rūko, jo kraujospūdis padidėjęs, padidėjęs cholesterolio kiekis jo kraujyje, pacientas serga cukriniu diabetu, pacientas praeityje patyrė širdies smūgį, paciento šeimoje yra žmonių, kuriems diagnozuota koronarinė širdies liga, pacientui nustatyti sisteminiai RA požymiai. Visi pacientai įtraukimo į tyrimą metu vartojo stabilias metotreksato dozes.

2019 m. vasario 12 d. registruotojas pranešė Europos vaistų agentūrai (EMA) apie tyrimo A3921133 metu nustatytą padidėjusią plaučių embolijos (PE) ir mirties dėl įvairių priežasčių riziką. Atliekant šį klinikinį tyrimą, BID vartojamos tofacitinibo 10 mg dozės atšakoje PE nustatyta 5,96 karto daugiau pacientų, nei NNF inhibitoriaus atšakoje, ir maždaug 3 kartus daugiau pacientų, nei atliekant kitus tofacitinibo klinikinių tyrimų programos tyrimus. Duomenų ir saugumo stebėsenos taryba (DSMB) rekomendavo pakoreguoti tyrimą A3921133, kad būtų nutrauktas gydymas BID vartojama tofacitinibo 10 mg doze. Pažymėtina, kad JAV maisto ir vaistų agentūra (FDA) leido tęsti tyrimą tik, jeigu tiriamiesiems, kuriems buvo paskirta BID vartojama 10 mg doze, bus paskirtas gydymas BID vartojama mažesne 5 mg doze.

Atsižvelgiant į informaciją, gautą iš registruotojo, 2019 m. kovo mėn. pabaigoje ES valstybėse narėse buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo vaistus skiriantys gydytojai buvo informuoti apie tyrimo A3921133 duomenis. Be to, EMA pradėjo padidėjusios PE ir mirties dėl įvairių priežasčių rizikos BID vartojama 10 mg tofacitinibo doze gydomų pacientų populiacijoje ir šios padidėjusios rizikos galimo poveikio Xeljanz registracijos pažymėjimui vertinimą, įgyvendindama saugumo signalų vertinimo procedūrą. Remdamasis turima informacija ir informacija, kuri vertinta saugumo signalų vertinimo procedūros metu, PRAC priėjo prie išvados, kad tofacitinibas susijęs su nuo vaisto dozės priklausoma PE rizika.

Atsižvelgdamas į PE rimtumą ir neaiškumus dėl PE išsivystymo mechanizmo, PRAC nusprendė, kad reikėtų visapusiškai įvertinti šių nustatytų faktų poveikį pagal visas įregistruotas indikacijas ir visomis patvirtintomis dozėmis vartojamo tofacitinibo naudos ir rizikos santykiui, todėl pateiktas pranešimas dėl kreipimosi procedūros. Atsižvelgdamas į minėtos rizikos rimtumą, PRAC rekomendavo nustatyti laikinąsias priemones, kurios būtų taikomos, kol bus užbaigta peržiūra. 2019 m. gegužės mėn. buvo išplatintas antras DHPC, kuriuo vaistus išrašantys gydytojai buvo informuoti apie šias laikinąsias priemones.

Xeljanz sudėtyje yra tofacitinibo, kuris yra selektyvus prie Janus kinazių (JAK) šeimos priskiriamų kinazių inhibitorius. Tofacitinibas yra Janus kinazių 1, 2 ir 3 (JAK1, JAK2 ir JAK3) inhibitorius ir priskiriamas prie geriamųjų ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LEMVR). Slopinant JAK1 ir JAK3, susilpninamas interleukinų (IL2, 4, 7, 9, 15 ir 21) ir I/II tipų interferonų perduodamų signalų perdavimas ir taip moduluojamas imuninis ir uždegiminis atsakas.

Europos Sąjungoje Xeljanz registracijos pažymėjimas išduotas 2017 m. kovo 21 d. pagal reumatoidinio artrito (RA) gydymo indikaciją. 2018 m. birželio mėn. patvirtintas leidimas vartoti šį vaistą pagal psoriazinio artrito (PsA) gydymo, o 2018 m. liepos mėn. – pagal opinio kolito (OK) gydymo indikaciją.

Europos Sąjungoje tofacitinibas įregistruotas kaip 5 ir 10 mg plėvele dengta tabletė. Rekomenduojama dozė gydant RA ir PsA yra 5 mg du kartus per parą, o gydant OK – 10 mg du kartus per parą pirmas 8 savaites, vėliau – 5 mg du kartus per parą. Pacientams, kuriems iki 8-os savaitės nepavyko pasiekti pakankamos terapinės naudos, indukcinį gydymą 10 mg du kartus per parą vartojama doze galima pratęsti dar 8-ioms savaitėms (iš viso 16 savaičių), vėliau pereinant prie palaikomojo gydymo du kartus per parą vartojama 5 mg doze. Indukcinę tofacitinibo terapiją reikėtų nutraukti, jeigu iki 16-os savaitės nematyti jokių terapinės naudos požymių. Gydant kai kuriuos pacientus, pvz., pacientų, kuriems anksčiau taikyta naviko nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų terapija buvo neveiksminga, atveju, reikėtų apsvarstyti galimybę tęsti palaikomąjį gydymą 10 mg du kartus per parą vartojama vaisto doze, kad būtų palaikoma taikomo gydymo terapinė nauda. Pacientams, kuriems susilpnėjo atsakas į palaikomąjį gydymą du kartus per parą vartojama tofacitinibo 5 mg doze, gali būti naudinga padidinti tofacitinibo dozę iki 10 mg du kartus per parą.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Xeljanz veiksmingumas, jį vartojant pagal patvirtintas įvairias indikacijas, įrodytas anksčiau ir dėl jo nekeliama jokių klausimų šios procedūros metu.

Iš turimų duomenų matyti, kad vartojant tofacitinibą, RA ir PsA sergantiems pacientams didėja venų tromboembolijos (giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE)) rizika, ypač pacientams, kurie gydomi BID vartojama tofacitinibo 10 mg doze, ir ypač pacientams, kuriems nustatyti venų tromboembolijos, taip pat širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai rizikos veiksniai. Atsižvelgiant į OK sergančių pacientų duomenis (nors jie turi tam tikrą trūkumą), populiacijai, kuriai dar prieš pradėdant gydymą kyla didesnė trombozės reiškiniai rizika, venų tromboembolijos (VTE) rizika nėra didesnė. Tačiau, atrodo, kad VTE rizika didesnė remisiją pasiekusiems OK sergantiems pacientams. Kadangi manoma, kad trombozės reiškiniai lemia tas pats vaisto veikimo būdas, RA tyrimo (A3921133) rezultatus galima atsargiai ekstrapoliuoti kitoms indikacijoms.

Kalbant apie mirtingumą (atsižvelgiant į duomenis, surinktus vaisto vartojimo laikotarpiu ir per 28 dienų laikotarpį, kai pacientai vaisto nevartojo), pažymėtina, kad, remiantis tarpinėmis tyrimo Nr. 1133 duomenų analizėmis, vartojant nedidelę tofacitinibo dozę, nustatytas ribiškai reikšmingas dvigubas mirtingumo padidėjimas, o vartojant didelę dozę – reikšmingas trigubas mirtingumo padidėjimas, palyginti su kontroliniu NNF inhibitoriaus preparatu. Iš dalies tai lėmė dėl infekcijų padidėjęs tofacitinibą vartojusių pacientų mirtingumas. BID vartojant tofacitinibo 10 mg dozę, mirtingumas dėl širdies reiškiniai buvo maždaug du kartus didesnis, nei vartojant kontrolinius vaistus su veikliąja medžiaga (NNF inhibitoriumi), o to negalima paaiškinti padidėjusiu PE atvejų skaičiumi. Remiantis kitais tyrimais, negalima pateikti aiškių įrodymų, kad vartojant 10 mg dozę, pacientų mirtingumas didesnis, nei vartojant 5 mg dozę.

Reumatoidinis ir psoriazinis artritas

PRAC priėjo prie išvados, kad nuo dozės priklausomą trombozės reiškiniai riziką, nors ji rimta ir gali kelti grėsmę gyvybei, galima valdyti įgyvendinus atitinkamas rizikos mažinimo priemones.

Atliekant tyrimą Nr. 1133, BID vartojant nedidelę 5 mg dozę, t. y., standartinę pagal artrito indikacijas skiriamą dozę (palyginti su 10 mg dozės atšaka), plaučių embolijos rizika buvo vidutiniškai nedidelė (0,27 atvejo/100 pacientų metų (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 0,12–0,52), papildoma rizika – 1,8/1 000 pacientų metų). Pažymėtina, kad RA sergantys pacientai yra ta populiacija, kuriai, priešingai nei bendrajai populiacijai, net nevartojant vaisto, kyla trombozės reiškiniai rizika. Vis dėlto, yra duomenų, patvirtinančių, kad esant vienam ar daugiau PE

ir (arba) GVT rizikos veiksnių, BID vartojant tofacitinibo 5 mg dozę, PE ir (arba) GVT rizika taip pat yra didesnė, nei vartojant NNF inhibitorių.

Todėl reikėtų atidžiai įvertinti, ar pacientams, kuriems nustatyta papildomų PE ir (arba) GVT rizikos veiksnių, pagrįsta skirti gydymą tofacitinibu. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad preparato charakteristikų santraukoje reikėtų pabrėžti, kad gydant RA ir PsA, rekomenduojama neviršyti BID vartojamos 5 mg dozės. Pasikonsultavęs su ekspertais *ad hoc* grupės posėdyje, PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad nėra būtinybės į kontraindikacijų sąrašą laikinai įtraukti šią pacientų populiaciją. Užuoat siūlę šią laikiną priemonę, ekspertai laikėsi nuomonės, kad pacientus, kuriems nustatyti VTE rizikos veiksniai, vis dėlto galima gydyti tofacitinibu, tačiau turi būti nustatytos atitinkamos rizikos mažinimo priemonės, o gydantis gydytojas turi imtis atsargumo priemonių atsižvelgdamas į kiekvieną atvejį (pvz., esant galimybei, neskirti vaisto, jeigu pacientas vartoja geriamuosius kontraceptikus ir yra kitų VTE rizikos veiksnių).

Atlikus preliminarias tyrimo Nr. 1133 duomenų analizes nustatytas padidėjęs mirtingumas taip pat kelia susirūpinimą. Tačiau padidėjusio mirtingumo nenustatyta atliekant kitų (ne tyrimo Nr. 1133) 5 ir 10 mg dozių tyrimų su RA sergančiais pacientais ilgalaikius tęsinius. Atliekant šiuos tyrimus pacientams buvo leista pereiti prie gydymo kita vaisto doze, todėl nustatytas kontrastas (skirtumas) yra mažesnis. Mirtingumas, kaip vertinamas gydymo rezultatas, įtrauktas į šiuo metu atliekamus poregistracinius saugumo tyrimus (PASS); ilgainiui šie tyrimai gali suteikti daugiau informacijos apie pacientų mirtingumą vartojant tofacitinibo 5 mg dozę, jį lyginant su kitais vaistais.

Dažniausia mirties priežastis, vartojant 5 mg dozę (palyginti su NNF inhibitoriumi), buvo rimtos infekcijos, o vartojant 10 mg dozę – širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas. Į preparato charakteristikų santrauką įtraukta formuluotė, kuria siekiama dar kartą akcentuoti, kad 10 mg dozė neturėtų būti skiriama sergant RA ir PsA.

Registruotojo paprašyta įvertinti, ar įmanoma nustatyti pacientus, kuriems gydymo tofacitinibu laikotarpiu kyla didesnė mirties rizika. Nors nepavyko nustatyti aiškių rizikos veiksnių, didesnė mirties rizika kyla maždaug 65 metų ir vyresniems pacientams. Tofacitinibo grupėje šios rizikos padidėjimas buvo didesnis, nei NNF inhibitoriaus grupėje; mirties rizikos padidėjimas daugiausia sietas su rimtomis infekcijomis. Į preparato charakteristikų santrauką įtrauktas įspėjimas, kuriuo atkreipiamas dėmesys į tai, kad galimybė skirti tofacitinibą vyresniems nei 65 metų pacientams turėtų būti svarstoma tik tuo atveju, jeigu nėra kitų šiems pacientams tinkamų vaistų; atitinkamai iš dalies pakeista mokomoji medžiaga.

Kaip minėta pirmiau, nors PE ir mirties rizika laikoma labai rimta, PRAC priėjo prie išvados, kad šią riziką galima tinkamai valdyti į preparato informacinius dokumentus įtraukus įspėjimus pacientams, kuriems kyla didesnė trombozės reiškinių rizika.

Opinis kolitas

Pati uždegiminė žarnyno liga siejama su maždaug du kartus didesne VTE rizika (santykinė rizika – 2,20 (95 proc. PI: 1,83–2,65)), palyginti su bendrąja, uždegimine žarnyno liga nesergančių pacientų populiacija³. Be to, OK sergančių pacientų VTE siejama su dideliu sergamumu ir mirtingumu, ir uždegimine žarnyno liga sergančių pacientų grupėje mirties dėl plaučių embolijos rodikliai yra didesni, nei bendrojoje populiacijoje^{1, 2}.

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, Gomborg 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.

Atliekant tyrimus A3921094 ir A3921095 su vidutinio aktyvumo arba labai aktyviu OK sergančiais pacientais, taikant indukcinį gydymą BID vartojama tofacitinibo 10 mg doze, nenustatyta nei PE, nei GVT atvejų. Vis dėlto venų tromboembolinių reiškinių PE (n= 4 iš 1 1157) ir GVT (n= 1 iš 1 157) atvejų nustatyta taikant ilgalaikį gydymą (t. y., 217–1 149 dienas) BID vartojama 10 mg doze remisiją pasiekusių OK sergančių pacientų grupėje. Visiems susijusiems pacientams buvo nustatytas vienas arba keli širdies ir kraujagyslių sistemos ligos rizikos veiksniai. Nepaisant nedidelio tofacitinibu gydomų OK sergančių pacientų grupėje nustatytų VTE atvejų skaičiaus, atkreipiamas dėmesys į tai, kad visi VTE atvejai buvo nustatyti taikant palaikomąjį gydymą BID vartojama tofacitinibo 10 mg doze ir nė vieno VTE atvejo nenustatyta taikant indukcinį gydymą ta pačia tofacitinibo doze. Iš šių rezultatų matyti, kad ligos aktyvumas gali būti svarbus, vertinant VTE riziką OK sergantiems pacientams. Dėl savo priešuždegiminių savybių tofacitinibas gali sumažinti absoliučią VTE riziką aktyviu OK sergantiems pacientams. Kadangi remisiją pasiekusių OK sergančių pacientų organizme (beveik) nebėra uždegimo, priešuždegiminės tofacitinibo savybės nekompensuoja tofacitinibo trombogeninio potencialo. Tuo galima paaiškinti, kodėl visi VTE atvejai buvo nustatyti taikant palaikomąjį gydymą tofacitinibu, pasiekus OK remisiją.

Nors duomenų apie VTE riziką taikant palaikomąjį OK gydymą tofacitinibu, palyginti su VTE rizika gydant RA, nėra daug, gali būti, kad tofacitinibas gali padidinti VTE riziką OK sergantiems pacientams, kaip nustatyta gydant RA sergančius pacientus, nes mažai tikėtina, kad pagal skirtingas indikacijas vartojamos veikliosios medžiagos tofacitinibo saugumo charakteristikos iš esmės skirtingos. Todėl pirmiau minėti įspėjimai aktualūs esant ir šiai indikacijai.

Pacientams, kuriems padidėjusi venų tromboembolinių reiškinių rizika (pvz., nutukusiems, vyresnio amžiaus, VTE praeityje patyrusiems pacientams) ir nustatyti tam tikri VTE rizikos veiksniai, nerekomenduojama taikyti palaikomojo OK gydymo tofacitinibo 10 mg doze, nebent nėra kitų jiems tinkamų vaistų. Į preparato charakteristikų santrauką įtrauktas atitinkamas įspėjimas. Šiems pacientams reikėtų kuo trumpiau taikyti tolesnį gydymą 10 mg doze.

Taigi, remiantis turimais duomenimis negalima padaryti galutinių išvadų dėl VTE rizikos tofacitinibu gydomiems OK sergantiems pacientams, palyginti su VTE rizika tofacitinibu gydomais RA sergančiais pacientais. Vis dėlto, gydymą tofacitinibu taikant RA sergantiems pacientams, nustatytas nuo dozės priklausomas VTE ir rimtų infekcijų atvejų skaičiaus padidėjimas. Gali būti, kad panašus poveikis pasireikš gydant OK sergančius pacientus. Atrodo, kad su tofacitinibu susijusi VTE rizika didesnė aktyvia liga nesergantiems, t. y., ligos remisiją pasiekusiems pacientams. Nežinoma, kokio tikslumo būtų išvados, tyrimo Nr. 1133 surinktus duomenis apie VTE riziką RA pacientams ekstrapoliavus OK sergantiems pacientams. Vis dėlto, tofacitinibo naudos ir rizikos santykis gydant OK tebėra teigiamas. Pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksniai, gydymą tofacitinibu reikėtų taikyti atsargiai, nesvarbu, pagal kokią indikaciją ar dozavimo režimą jis paskirtas. Be to, palaikomasis gydymas BID vartojama tofacitinibo 10 mg doze turėtų būti skiriamas kuo trumpesniai laikotarpiui, atidžiai įvertinus tokio gydymo naudos ir rizikos santykį kiekvienu atveju.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė atsižvelgiant į farmakologinio budrumo duomenis pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Xeljanz (tofacitinibo);

- PRAC apsvarstė visus kreipimosi procedūros metu pateiktus duomenis, susijusius su venų tromboembolijos ir mirties dėl įvairių priežasčių rizika, įskaitant registruotojo raštu pateiktus atsakymus ir konsultacijų *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje rezultatus;
- PRAC priėjo prie išvados, kad tofacitinibas susijęs su padidėjusia venų tromboembolinių reiškinių (VTR) – tiek giliųjų venų trombozės, tiek plaučių embolijos – rizika, ypač esant venų tromboembolijos rizikos veiksniams. PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad venų tromboembolinių reiškinių rizika priklauso nuo vaisto dozės;
- PRAC priėjo prie išvados, kad, nors opiniu kolitu ir psoriaziniu artritu sergančių pacientų duomenų nėra daug, su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais atlikto tyrimo A3921133 rezultatai svarbūs ir kitoms indikacijoms;
- remdamasis tyrimo A3921133 duomenų tarpinėmis analizėmis, PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad yra galima rizika, susijusi su padidėjusiu mirtingumu. Iš dalies tokią išvadą lėmė dėl rimtų infekcijų padidėjęs tofacitinibą vartojusių pacientų mirtingumas. Ypač gerai tai buvo matoma 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijoje, todėl galimybę skirti tofacitinibą šiems pacientams reikėtų svarstyti tik tuo atveju, jeigu nėra kitų jiems tinkamų vaistų.
- PRAC rekomendavo, siekiant sumažinti šią riziką, į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimus, susijusius su padidėjusia VTE rizika, nustatyta tofacitinibą vartojusių pacientų grupėje, ypač pacientų, kuriems buvo nustatyta VTE rizikos veiksniai. Taip pat PRAC rekomendavo nutraukti pacientams, kuriems įtariama VTE, taikomą gydymą tofacitinibu;
- be to, PRAC nurodė į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimą, kad palaikomojo gydymo BID vartojama tofacitinibo 10 mg doze nerekomenduojama taikyti OK sergantiems pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksniai, nebent nėra kitų jiems tinkamų vaistų. Taip pat į preparato informacinius dokumentus įtraukti paaiškinimai dėl vaisto dozavimo, ypač taikant palaikomąjį gydymą OK sergantiems pacientams;
- PRAC rekomendavo atitinkamai atnaujinti mokomąją medžiagą;
- PRAC taip pat sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir dėl jo išplatavimo terminų.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Xeljanz (tofacitinibo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Todėl komitetas rekomenduoja keisti Xeljanz (tofacitinibo) registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.