

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η μελέτη A3921 133 είναι μια εν εξελίξει ανοιχτή μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας της τοφασιτινίμης 5 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα και της τοφασιτινίμης 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNFi) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. 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 Οργανισμό ότι η μελέτη A3921133 κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής και συνολικής θνησιμότητας. Στην εν λόγω 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 για την ουσία.

Παράλληλα με τις πληροφορίες που έλαβε από τον ΚΑΚ, ο Οργανισμός προέβη σε αξιολόγηση του αυξημένου κινδύνου πνευμονικής εμβολής και της συνολικής θνησιμότητας στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και υποβάλλονται σε θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και του πιθανού αντίκτυπου του κινδύνου στην άδεια κυκλοφορίας του Xeljanz. Στα τέλη Μαρτίου του 2019 διαβιβάστηκε μια άμεση κοινοποίηση στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας με την οποία οι συνταγογράφοι ενημερώνονταν για τα στοιχεία που προέκυψαν από τη μελέτη A3921133 αναφορικά με τους εν λόγω κινδύνους.

Δεδομένης της σοβαρότητας των νέων στοιχείων και λαμβανομένης υπόψη της πιθανής θρομβογενούς επίδρασης της τοφασιτινίμης, τα ως άνω ευρήματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Ο αντίκτυπος τους, καθώς και ο αντίκτυπος των θρομβωτικών επεισοδίων -ιδίως των επεισοδίων πνευμονικής εμβολής και των επεισοδίων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης- στη σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος για τις εγκεκριμένες ενδείξεις και δόσεις πρέπει να αξιολογηθούν.

Στις 15 Μαΐου 2019, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Xeljanz.

Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον Οργανισμό να διατυπώσει το συντομότερο δυνατόν γνώμη σχετικά με το εάν για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος απαιτείται η λήψη προσωρινών μέτρων.

Η ισχύουσα σύσταση αφορά μόνο τα προσωρινά μέτρα που εισηγήθηκε η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου για το Xeljanz βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων προκαταρκτικών δεδομένων. Τα προσωρινά μέτρα συνιστώνται με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας επανεξέτασης σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

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. Πρόκειται για ένα τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) που χορηγείται από το στόμα. Η αναστολή της JAK1 και της JAK3 εξασθενίζει τη σηματοδότηση των ιντερλευκινών (IL2, 4, 7, 9, 15, 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, 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.

Από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης A3921133 σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και παρουσιάζουν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου προκύπτει με σαφήνεια ότι η χρήση τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα εξαπλασιάζει τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής, σε σύγκριση με το σκέλος του αναστολέα TNF (TNFi). Τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από τις καμπύλες Kaplan-Meier, οι οποίες καταδεικνύουν ότι η χρήση τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα αυξάνει σταθερά τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής με την πάροδο του χρόνου σε σύγκριση με τον TNFi. Παρατηρήθηκε επίσης παρόμοια τάση δόσης-απόκρισης όσον αφορά τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, όπου ο υψηλότερος κίνδυνος αντιστοιχούσε στη δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα. Επίσης, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων και θανάτου (καρδιαγγειακής και οποιασδήποτε αιτιολογίας) με τη δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τον TNFi. Οι κίνδυνοι αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων και θανάτου δεν εμφανίστηκαν αυξημένοι στην ομάδα των 5 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα του TNFi.

Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με άλλες κλινικές μελέτες, όπου ο κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων (κυρίως πνευμονικής εμβολής) εμφανίζεται αυξημένος και δη περισσότερο με την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα από ό,τι για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές την ημέρα. Ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (ανάλυση υποομάδας RA P123LTE). Ενδεικτικά του αυξημένου κινδύνου είναι επίσης τα επεισόδια πνευμονικής εμβολής που προέκυψαν σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι λάμβαναν 10 mg δύο φορές την ημέρα ως θεραπεία συντήρησης (μετά από 8 εβδομάδες).

Είναι εύλογο το γεγονός ότι ο (δοσοεξαρτώμενος) συσχετισμός μεταξύ της τοφασιτινίμης και των θρομβωτικών επεισοδίων, περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής, καθίσταται πιο εμφανής στους ασθενείς που διατρέχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, πέραν της αυτοάνοσης νόσου των ασθενών για την οποία ενδείκνυται η τοφασιτινίμη. Ελλείψει κάποιας σαφούς μηχανιστικής

ερμηνείας για τα θρομβωτικά επεισόδια, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια υποκείμενη θρομβογενής δράση της τοφαστινίμης.

Επιπλέον, θεωρείται ότι υφίσταται αυξημένος κίνδυνος όχι μόνο πνευμονικής εμβολής αλλά και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Η άποψη αυτή βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης A3921133 σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και παρουσιάζουν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία κατέγραψε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των περιστατικών πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Βασίζεται επίσης στη διαπίστωση ότι η πνευμονική εμβολή συνήθως έπεται περιστατικών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στην πύελο ή στα κάτω άκρα, ενώ, σύμφωνα με τη μελέτη, η εμφάνιση περιστατικών πνευμονικής εμβολής μπορεί σε γενικές γραμμές να είναι τριπλάσια από την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Heit 2015¹).

Επιπλέον, τα στοιχεία από άλλες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι συχνότητα εμφάνισης² της πνευμονικής εμβολής με τη δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (0,25 [0,07 - 0,64]), ακολουθούμενη από τη συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα (0,13 [0,08 - 0,21]), στους ασθενείς με ψωρίαση (0,09 [0,04-0,19]) και στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (0 [0,0 - 0,58]).

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν 10 mg δύο φορές την ημέρα δεν μπορεί να ερμηνευθεί πλήρως βάσει του υψηλότερου υποκείμενου κινδύνου πνευμονικής εμβολής στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, καθώς η συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 5 mg δύο φορές την ημέρα είναι χαμηλότερη. Επιπλέον, στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρατηρήθηκε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής σε όσους έλαβαν θεραπεία με 5 mg σε σύγκριση με όσους έλαβαν 10 mg δύο φορές την ημέρα, παρότι η διαφορά είναι πολύ μικρή. Η σχέση δόσης-απόκρισης για την πνευμονική εμβολή επίσης προσφέρεται για ανάλυση μέσω βάσεων δεδομένων εμπλουτισμένων με καρδιαγγειακά στοιχεία που προέκυψαν από δοκιμές. Ακόμη και μεταξύ των ασθενών που διατρέχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 10 mg δύο φορές την ημέρα σε σχέση με όσους έλαβαν 5 mg δύο φορές την ημέρα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν μια πιθανή σχέση δόσης-απόκρισης, η οποία χρήζει περαιτέρω ενδεδειγμένης αξιολόγησης.

Για την αξιολόγηση του κινδύνου στις διάφορες ενδείξεις και δοσολογικά σχήματα απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες. Ωστόσο, ο υψηλός κίνδυνος πνευμονικής εμβολής που διαπιστώθηκε στη μελέτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και σχετίστηκε με τη δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα δεν μπορεί να αποκλειστεί για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που επίσης έλαβαν 10 mg δύο φορές την ημέρα, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης πνευμονικής εμβολής.

Με βάση τις επί του παρόντος διαθέσιμες πληροφορίες, η τοφαστινίμη συνδέεται με κίνδυνο πνευμονικής εμβολής ανάλογο της δόσης. Σύμφωνα με τα προσωρινά αποτελέσματα της μελέτης A3921133, ο εν λόγω κίνδυνος είναι σημαντικός για τους ασθενείς που λαμβάνουν 10 mg δύο φορές την ημέρα. Η πνευμονική εμβολή είναι μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή κατάσταση και η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του Xeljanz εξαρτάται από τη δυνατότητα αποτελεσματικής πρόληψης του συγκεκριμένου κινδύνου. Επί του παρόντος δεν εφαρμόζονται μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πνευμονικής εμβολής στους ασθενείς που λαμβάνουν τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα, οι οποίοι διατρέχουν και τον μεγαλύτερο συναφή κίνδυνο. Για τον λόγο αυτό, δεδομένου του κινδύνου και της σοβαρότητας του πιθανού επεισοδίου, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης –

¹ John A. Heit Epidemiology of venous thromboembolism Nat Rev Cardiol. 2015 Aug; 12(8): 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83

² The IR estimates were calculated by inclusion of events occurring up to 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies). Exposure was defined as the total follow up time calculated up to the day of the first event within the event counting period for patients with the event or the last dose day plus a risk period of 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies) for patients without events.

Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε τη λήψη προσωρινών μέτρων για τον περιορισμό της χρήσης τοφασιτινίμης στους ασθενείς που μπορούν να λάβουν την ουσία σε δόση 10 mg δύο φορές την ημέρα, έως την πλήρη αξιολόγηση των δεδομένων. Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν τοφασιτινίμη δόσης 10 mg δύο φορές την ημέρα μόνο εφόσον δεν παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου πνευμονικής εμβολής.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη της τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Xeljanz και, συγκεκριμένα, λόγω της ανάγκης για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη A3921133 για τον αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής και συνολικής θνησιμότητας σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχει μια στατιστικά και κλινικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής μεταξύ του σκέλους θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα και του μάρτυρα με δραστικό αναστολέα TNF. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής ήταν κατά 6 φορές υψηλότερη στο σκέλος της τοφασιτινίμης 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με το σκέλος του αναστολέα TNF και περίπου 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με την τοφασιτινίμη σε άλλες μελέτες που εκπονήθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος για την ουσία. Στο σκέλος των 10 mg δύο φορές την ημέρα σημειώθηκε επίσης αύξηση της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας.
- Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τον σοβαρό αυτό κίνδυνο, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι μέχρι την ολοκλήρωση μιας εμπειριστατωμένης αξιολόγησης είναι σκόπιμο να περιοριστεί ο αριθμός των ασθενών με γνωστούς παράγοντες κινδύνου πνευμονικής εμβολής που εκτίθενται στην τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα. Ως εκ τούτου, η επιτροπή εισηγήθηκε τη λήψη προσωρινών μέτρων για την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος, ώστε η χρήση τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα να αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου πνευμονικής εμβολής. Η επιτροπή πρόσθεσε επίσης προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Xeljanz (τοφασιτινίμη) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών προσωρινών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος. Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Xeljanz (τοφασιτινίμη).