

Melléklet IV

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az A3921133 számú, folyamatban lévő, nyílt elrendezésű vizsgálatban a naponta kétszer 5 mg tofacitinib és a naponta kétszer 10 mg tofacitinib biztonságosságát értékeli egy tumornekrózisfaktor-gátlóval (TNFi) összehasonlítva rheumatoid arthritises (RA-s) betegeknél. A vizsgálat egy, az engedélyezés utáni kötelezettségvállalás, amelynek célja a tofacitinib alkalmazásával összefüggő cardiovascularis események kockázatának értékelése olyan, 50 éves vagy annál idősebb betegeknél, akiknél még legalább egy cardiovascularis kockázati tényező fennáll, pl. aktív dohányzás, magas vérnyomás, magas koleszterinszint, diabetes mellitus, szívroham a kórtörténetben, koszorúér-betegség a családi kórtörténetben vagy extraarticularis RA-betegség. A vizsgálatba belépő összes beteg stabil dózisú metotrexát háttérterápiában részesült.

2019. február 12-én a forgalombahozatali engedély jogosultja arról tájékoztatta az Ügynökséget, hogy a pulmonalis embolia (PE) és az összmortalitás kockázatának növekedéséről számoltak be az A3921133 vizsgálatban. Ebben a klinikai vizsgálatban a PE általános incidenciája 5,96-szor nagyobb volt a napi kétszer 10 mg tofacitinibet kapó vizsgálati karon, mint a TNF-gátlót kapó karon, és hozzávetőlegesen 3-szor nagyobb volt, mint azokban az egyéb, a tofacitinib kutatási programjában szereplő vizsgálatokban, amelyekben tofacitinibet alkalmaztak.

A forgalombahozatali engedély jogosultjától kapott információk mellett az Ügynökség elkezdte felmérni a PE és az összmortalitás kockázatának emelkedését azoknál a cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegeknél, akik naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kaptak a rheumatoid arthritis kezelésére, valamint azt, hogy mindez hogyan befolyásolhatja a Xeljanz forgalombahozatali engedélyét. Egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást küldtek ki 2019. március végén, amelyben tájékoztatták a gyógyszer rendelésére jogosultakat az A3921133 vizsgálatból származó, ezekkel a kockázatokkal kapcsolatos adatokról.

Az új adatok és a tofacitinib lehetséges trombogén hatásának fényében a fenti eredmények további kivizsgálása szükséges. Fel kell mérni ezek, valamint a thromboticus események (különösképpen a PE és a mélyvénás thrombosis) kockázatának a gyógyszerkészítmény előny-kockázat profiljára kifejtett hatását az engedélyezett indikációkban és dózisokban.

2019. május 15-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében az Európai Bizottság véleményt kért az Ügynökségtől arra vonatkozóan, hogy a Xeljanz forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

Az Európai Bizottság továbbá felkérte az Ügynökséget, hogy a lehető legrövidebb időn belül véleményezze, szükség van-e átmeneti intézkedésekre a szóban forgó gyógyszerkészítmény biztonságos és hatásos alkalmazásának biztosítása érdekében.

A jelenlegi ajánlás csupán a PRAC által a jelenleg rendelkezésre álló, előzetes adatok alapján a Xeljanz-ra vonatkozóan ajánlott, átmeneti intézkedésekre vonatkozik. Ezek az átmeneti intézkedések nem sértik a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A Xeljanz tofacitinibet tartalmaz, amely a Janus-kinázoknak (JAK) nevezett kinázcsoport szelektív inhibitora. A tofacitinib JAK (Janus-kináz) -1, -2 és -3-gátló. Ez egy orális DMARD (betegségmódosító rheumaellenes gyógyszer). A JAK-1 és JAK-3 gátlása gyengíti az interleukinok (IL-2, -4, -7, -9, -15, -21) és az I-es és II-es típusú interferonok jelátvitelét, ami az immunválasz és a gyulladásos válasz modulációját eredményezi. A Xeljanz 2017. március 21-én kapott forgalomba hozatali engedélyt az EU-

ban rheumatoid arthritis (RA) kezelésére. 2018 júniusában engedélyezték arthritis psoriatica (PsA), 2018 júliusában pedig colitis ulcerosa (CU) kezelésére is. Az EU-ban a tofacitinibet 5 és 10 mg-os filmtablettaként törzskönyvezték. Az ajánlott dózis RA és PsA esetében naponta kétszer 5 mg, CU esetében pedig az ajánlott dózis az első 8 héten naponta kétszer 10 mg szájon át adva, majd naponta kétszer 5 mg. Azoknál a betegeknél, akiknél a 8. hétre nem alakul ki megfelelő terápiás előny, a naponta kétszer 10 mg-os bevezető adag alkalmazása további 8 hétre kiterjeszhető (ez összesen 16 hetet jelent), amelyet naponta kétszer 5 mg fenntartó adag követ. A tofacitinib bevezető kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a 16. hétig nem alakulnak ki a terápiás előnyre utaló bizonyítékok. Néhány beteg esetében – például azoknál, akik korábban sikertelen tumornekrózisfaktorantagonista-kezelést kaptak – meg kell fontolni a naponta kétszer 10 mg-os dózis folytatását a fenntartó kezelés során is, hogy megmaradjon a terápiás előny. Azoknál a betegeknél, akiknél a naponta kétszer 5 mg tofacitinib fenntartó kezelés alkalmazásakor csökken a válasz, előnyös lehet a tofacitinib dózisának naponta kétszer 10 mg-ra emelése.

A cardiovascularis (CV) kockázati tényezőkkel érintett RA-s betegek körében végzett A3921133 vizsgálat előzetes eredményeiből úgy látszik, hogy a naponta kétszer 10 mg tofacitinib alkalmazása esetén a PE kockázata 6-szorosára emelkedik a TNF-gátlót (TNFi) kapókkal összehasonlítva. Ezt alátámasztják a Kaplan–Meier-görbék, amelyekben látható, hogy konzisztensen megemelkedett a PE kockázata az idő függvényében a naponta kétszer 10 mg tofacitinib alkalmazása esetén a TNFi-vel összehasonlítva. Hasonló dózis-válasz trend mutatkozott a mélyvénás thrombosis (DVT) kockázatában, ahol a legnagyobb kockázat naponta kétszer 10 mg tofacitinibben jelentkezett, valamint magasabb volt az artériás thromboticus események és a halálozás (CV és minden ok) kockázata a naponta kétszer 10 mg esetén, mint TNFi-vel. Az artériás thromboticus események és a halálozás kockázata nem emelkedett a naponta kétszer 5 mg-ot kapó csoportban a TNFi-vel összehasonlítva.

Ezek az eredmények konzisztensek más olyan klinikai vizsgálatokkal, amelyekben a thromboticus események (különösen a PE) emelkedett kockázata fedezhető fel, amely naponta kétszer 10 mg tofacitinib esetében nagyobb, mint naponta kétszer 5 mg tofacitinib esetében. Nagyobb kockázatot figyeltek meg a fokozott CV-kockázatú RA-s betegek esetében (RA P123LTE alcsoportelemzés), amelyet alátámasztanak a fenntartó kezelésként (8 hetet követően) naponta kétszer 10 mg-ot alkalmazó CU-s betegeknél bekövetkezett PE-események is.

Észszerűnek tűnik, hogy a tofacitinib és a thromboticus események – a PE-t is ideértve – fennálló (dózisfüggő) összefüggés hangsúlyosabb azoknál a betegeknél, akiknél már eleve magasabb a CV-betegség kockázata, túl azon az autoimmun betegségen, amely a tofacitinib javallatát képezi. Mivel a thromboticus eseményeknek nincs egyértelműen a hatásmechanizmuson alapuló magyarázata, a tofacitinib háttérben meghúzódó trombogén hatása nem zárható ki.

Úgy tekintjük, hogy nem csak a PE, hanem a DVT kockázata is emelkedett. Ez a CV kockázati tényezőkkel érintett RA-s betegek körében végzett A3921133 vizsgálat eredményein alapul, amelyben a PE és a DVT dózisfüggő emelkedését észlelték. Ez azon a megfontoláson is alapszik, amely szerint a PE rendszerint a medencében vagy a lábokban kialakuló DVT után alakul ki, míg a vizsgálathoz hasonlóan a PE manifesztációjának előfordulása általánosan körülbelül háromszorosa lehet a DVT előfordulásának (Heit 2015¹).

Továbbá egyéb klinikai vizsgálatok adatai alapján a PE előfordulási gyakorisága (IR)² naponta kétszer 10 mg esetén a CU-s betegeknél volt a legmagasabb (0,25 [0,07–0,64]), amelyet az RA miatt kezelt

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.

betegek (0,13 [0,08–0,21]), a psoriasisos (PsO) betegek (0,09 [0,04–0,19]) és a PsA-s betegek követtek (0 [0,0–0,58]).

A PE magasabb előfordulási gyakorisága CU-s betegeknél naponta kétszer 10 mg alkalmazása esetén nem magyarázható teljesen azzal, hogy ebben a betegpopulációban nagyobb a PE háttérkockázata, ugyanis a naponta kétszer 5 mg-mal kezelt betegeknél az IR alacsonyabb. Az RA-s betegeknél is a PE alacsonyabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg azoknál, akiket naponta kétszer 5 mg-mal kezelték, mint azoknál, akik naponta kétszer 10 mg-ot kaptak, noha a köztük fennálló különbség igen csekély. A PE dózis-válasz összefüggése is feltételezhető az összevont, CV tekintetében gyakoribb vizsgálati adatbázis elemzésében. A magasabb CV kockázatú betegek körében a PE előfordulási gyakorisága magasabb a naponta kétszer 10 mg-ot kapó betegeknél, mint azoknál, akik naponta kétszer 5 mg-ot kapnak. Ezek az eredmények olyan dózis-válasz összefüggést vetnek fel, amely elmélyültebb elemzést igényel.

További információkra van szükség a különböző indikációkban és adagolások mellett jelentkező kockázat értékeléséhez. Nem zárható ki azonban a PE naponta kétszer 10 mg tofacitinibbel összefüggésbe hozott nagy kockázata, amelyet az RA vizsgálatában tapasztaltak, azoknál a szintén naponta kétszer 10 mg-mal kezelt CU-s betegeknél, akiknél nagy a PE kialakulásának kockázata.

A jelenleg rendelkezésre álló információk alapján a tofacitinib összefüggésben áll a pulmonalis embolia kockázatának dóziszfüggő emelkedésével. Az A3921133 vizsgálat időközi eredményei alapján ez a kockázat szignifikáns a naponta kétszer 10 mg-ot kapó betegeknél. A pulmonalis embolia (PE) súlyos, életet veszélyeztető jelenség, a Xeljanz pozitív előny-kockázat profilja pedig attól függ, hogy hatékonyan megelőzhető-e ez a kockázat. Jelenleg nincsenek olyan intézkedések, amelyekkel megfelelően minimalizálható a PE kockázata azoknál a naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegeknél, akiknél magasabb a PE kialakulásának kockázata. Ennélfogva, figyelembe véve az esemény kockázatát és súlyosságát, a PRAC átmeneti intézkedéseket javasolt a tofacitinib alkalmazásának korlátozására a naponta kétszer 10 mg tofacitinibbal kezelhető betegek esetében, amíg elvégzik az adatok teljes áttekintését. A beteg csak akkor kaphat naponta kétszer 10 mg tofacitinibet, ha nem állnak fenn nála a PE kockázati tényezői.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a Xeljanz-ra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségével kapcsolatosan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően, a 2001/83/EK irányelv 116. cikkében szereplő indokok figyelembevételével.
- A PRAC áttekintette az A3921133 vizsgálatból származó pulmonalis embolia és a teljes mortalitás kockázatának emelkedésére vonatkozóan elérhető adatokat azoknál a cardiovascularis kockázati tényezőkkel érintett betegeknél, akik naponta kétszer (b.i.d.) 10 mg tofacitinibet kaptak a rheumatoid arthritis kezelésére.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pulmonalis embolia előfordulásában statisztikailag és klinikailag jelentős eltérést észleltek a naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó kezelési karon, mint az aktív TNF-gátló kontrollal. A pulmonalis embolia általános incidenciája 6-szor magasabb volt a napi kétszer 10 mg tofacitinibet kapó vizsgálati karon, mint a TNF-gátlót kapó karon, és hozzávetőlegesen 3-szor magasabb, mint azokban az egyéb, a tofacitinib kutatási programjában szereplő vizsgálatokban, amelyekben tofacitinibet alkalmaztak. A naponta kétszer 10 mg-ot kapó karon a bármilyen ok miatt bekövetkező mortalitás növekedését is megfigyelték.

- Ennélfogva, figyelembe véve ezt a súlyos kockázatot, a PRAC azon az állásponton van, hogy az áttekintés véglegesítéséig helyénvaló korlátozni azon naponta kétszer 10 mg tofacitinibnek kitett betegek számát, akiknél fennállnak a pulmonalis embolia ismert kockázati tényezői. Ezért a PRAC átmeneti intézkedésként a kísérőiratok módosítását javasolta úgy, hogy a naponta kétszer 10 mg tofacitinib alkalmazása ellenjavallt legyen azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak a pulmonalis embolia ismert kockázati tényezői. A PRAC a pulmonalis emboliával kapcsolatos figyelmeztetéseket is bevezetett a kísérőiratokba.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy a Xeljanz (tofacitinib) előny-kockázat profilja a terméktájékoztató elfogadott átmeneti módosításai mellett továbbra is kedvező. A bizottság ennek következtében a Xeljanz-ra (tofacitinibra) vonatkozó forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.