

Priedas IV

Mokslinēs īšvados

Mokslinės išvados

Tyrimas A3921 133 – tai dar neužbaigtas atviro modelio 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 inhibitoriumi (NNFI). 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 (toliau – agentūra) apie tyrimo A3921133 metu nustatytą padidėjusią plaučių embolijos (PE) ir bendro mirtingumo riziką. Atliekant šį klinikinį tyrimą, palyginti su NNF inhibitoriaus atšaka, BID vartojamos tofacitinibo 10 mg dozės atšakoje PE nustatyta 5,96 karto daugiau pacientų, o palyginti su pacientais, kurie vartojo tofacitinibą atliekant kitus tofacitinibo tyrimų programos tyrimus, – maždaug 3 kartus daugiau pacientų.

Atsižvelgdama į informaciją, gautą iš registruotojo, agentūra pradėjo padidėjusios PE ir bendro mirtingumo, esant širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos veiksniams, rizikos, kai nuo reumatoidinio artrito du kartus per parą vartojama tofacitinibo 10 mg dozė, ir jos galimo poveikio Xeljanz registracijos pažymėjimui vertinimą. 2019 m. kovo pabaigoje buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, kuriuo siekta informuoti vaistus skiriančius gydytojus apie su šiais pavojais susijusius duomenis, gaunamus atliekant tyrimą A3921133.

Atsižvelgiant į gaunamų duomenų rimtumą ir turint omenyje galimą trombogeninį tofacitinibo poveikį, reikėtų išsamiau ištirti minėtus nustatytus faktus. Reikėtų įvertinti jų poveikį, taip pat trombozinių reiškinų, ypač PE ir giliųjų venų trombozės, rizikos poveikį pagal įregistruotas indikacijas ir įregistruotomis dozėmis vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiui.

2019 m. gegužės 15 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija (EK) paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti Xeljanz registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, keisti jo sąlygų ar jį reikėtų palikti galioti.

Be to, EK paprašė agentūros kuo skubiau pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų imtis laikinųjų priemonių siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šio vaistinio preparato vartojimą.

Ši rekomendacija susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias PRAC rekomendavo taikyti dėl Xeljanz, remdamasis šiuo metu turimais preliminariais duomenimis. Šios laikinosios priemonės neturės poveikio vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu šiuo metu atliekamos peržiūros rezultatams.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

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. Tai yra geriamasis ligos eigą modifikuojantis vaistas nuo reumato (LEMVR). Slopinant JAK1 ir JAK3, susilpninamas interleukinų (IL2, 4, 7, 9, 15, 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. buvo patvirtintas šio vaisto vartojimas 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 antagonisto 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.

Atsižvelgiant į preliminarinius tyrimo A3921133 su RA sergančiais pacientais, kuriems nustatyti tam tikri širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) sutrikimų rizikos veiksniai, rezultatus, akivaizdu, kad BID vartojant tofacitinibo 10 mg dozę, PE rizika yra 6 kartus didesnė nei NNF inhibitoriaus (NNFI) atšakoje. Tokias išvadas patvirtina Kaplano-Mejerio kreivės, iš kurių matyti, kad ilgainiui PE rizika BID vartojant tofacitinibo 10 mg dozę yra nuosekliai didesnė, nei vartojant NNFI. Taip pat stebėta panaši dozės ir atsako santykiu grindžiama giliųjų venų trombozės (GVT) rizikos tendencija – didžiausia šio reiškinio rizika nustatyta BID vartojamos tofacitinibo 10 mg dozės grupėje; 10 mg BID grupėje arterinės trombozės reiškinį ir mirties (ŠKS ir mirties dėl įvairių priežasčių) rizika buvo didesnė nei NNFI grupėje. Arterinės trombozės reiškinį ir mirties rizika 5 mg BID grupėje buvo ne didesnė nei TNFI grupėje.

Šie rezultatai atitinka kitų klinikinių tyrimų duomenis, kuriais remiantis, trombozinių reiškinų (būtent PE) rizika BID vartojamos tofacitinibo 10 mg dozės grupėje yra didesnė nei BID vartojamos tofacitinibo 5 mg dozės grupėje. Tokia padidėjusi rizika nustatyta RA sergantiems pacientams, kurie priskirti prie padidėjusios ŠKS reiškinų rizikos grupės (RA sergančių pacientų pogrupio P123LTE analizė), taip pat ją rodo PE reiškiniai, nustatyti OK sergantiems pacientams, kuriems taikytas palaikomasis gydymas BID vartojama 10 mg doze (po 8 savaičių).

Manoma, jog yra pagrįsta tai, kad (nuo dozės priklausomas) tofacitinibo ir trombozinių reiškinų, įskaitant PE, ryšys yra ryškesnis pacientų, kuriems be jiems diagnozuotos autoimuninės ligos, kuri yra tofacitinibo skyrimo indikacija, jau nustatyta padidėjusi ŠKS ligos rizika, grupėje. Nesant aiškaus mechanistinio trombozinių reiškinų paaiškinimo, negalima atmesti tofacitinibo esminio trombogeninio poveikio galimybes.

Manoma, jog padidėjusi ne tik PE, bet ir GVT rizika. Tokia išvada pagrįsta rezultatais, gautais atliekant tyrimą A3921133 su RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatyti tam tikri ŠKS sutrikimų rizikos veiksniai – atliekant šį tyrimą nustatytas nuo dozės priklausomas PE ir GVT atvejų skaičiaus padidėjimas. Taip pat ši išvada pagrįsta svarstymu, kad paprastai PE išsivysto kaip dubens srities arba kojų GVT pasekmė, nors, panašiai kaip šiame tyrime, PE atvejų skaičius dažniausiai yra triskart didesnis nei GVT (Heit, 2015 m.¹).

Be to, iš kitų klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad daugiausia PE atvejų² 10 mg BID atšakoje nustatyta OK sergančių pacientų grupėje (0,25 [0,07–0,64]), antroje vietoje pagal tokių atvejų skaičių

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.

buvo nuo RA gydomų pacientų grupė (0,13 [0,08–0,21]), trečioje – psoriaze (PsO) sergančių pacientų grupė (0,09 [0,04–0,19]) ir ketvirtoje – PsA sergančių pacientų grupė (0 [0,0–0,58]).

Didesnio PE atvejų skaičiaus OK sergančių 10 mg BID vartojančių pacientų grupėje negalima paaiškinti tik didesne fonine PE rizika šioje pacientų populiacijoje, nes PE atvejų skaičius 5 mg BID vartojusių pacientų grupėje buvo mažesnis. Be to, RA sergančių pacientų populiacijoje 5 mg doze gydytų pacientų grupėje PE atvejų skaičius buvo mažesnis nei 10 g BID grupėje, nors skirtumas tarp jų buvo labai nedidelis. Dozės ir atsako ryšį vertinant PE riziką atskleidžia ir ŠKS sutrikimų turinčių pacientų duomenimis papildyta jungtinė tyrimo duomenų analizė. Net prie didesnės ŠKS sutrikimų rizikos grupės priskiriamų pacientų populiacijoje PE atvejų skaičius 10 mg BID grupėje buvo didesnis nei 5 mg BID grupėje. Šie rezultatai rodo galimą dozės ir atsako ryšį, kurį būtina išsamiai įvertinti.

Būtina surinkti daugiau informacijos, kad būtų galima įvertinti šią riziką esant įvairioms indikacijoms ir taikant skirtingus dozavimo režimus. Vis dėlto, atliekant tyrimą su RA sergančiais pacientais nustatytos didelės PE rizikos, susijusios su du kartus per parą vartojama tofacitinibo 10 mg doze, galimybės negalima atmesti gydant OK sergančius, du kartus per parą vartojama 10 mg doze gydomus pacientus, kuriems kyla didelė PE išsivystymo rizika.

Remiantis šiuo metu turima informacija, tofacitinibas susijęs su nuo dozės priklausoma plaučių embolijos rizika. Remiantis tarpiniais tyrimo A3921133 rezultatais, du kartus per parą 10 mg dozę vartojantiems pacientams kyla reikšminga PE rizika. Plaučių embolija (PE) yra rimtas, grėsmę gyvybei keliantis reiškinys ir teigiamas Xeljanz naudos ir rizikos santykis priklauso nuo gebėjimo veiksmingai užkirsti kelią šiam pavojui. Šiuo metu nenustatyta jokių priemonių, kuriomis būtų galima atitinkamai sumažinti PE riziką pacientams, du kartus per parą vartojantiems tofacitinibo 10 mg dozę, kuriems kyla didesnė PE išsivystymo rizika. Todėl, atsižvelgdamas į šio reiškinio pavojų ir rimtumą, kaip laikinąsias priemones, PRAC rekomendavo, kol neužbaigta išsami duomenų peržiūra, apriboti tofacitinibo vartojimą pacientams, kuriems galima skirti du kartus per parą vartojamą 10 mg tofacitinibo dozę. Pacientai du kartus per parą vartojamą tofacitinibo 10 mg dozę gali vartoti, jeigu jiems nenustatyta PE rizikos veiksmių.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta remiantis su Xeljanz susijusiais farmakologinio budrumo duomenimis, ir visų pirma aptarė, ar nereikėtų, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi, atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnyje išdėstytas priešastis, imtis laikinųjų priemonių;
- PRAC peržiūrėjo turimus tyrimo A3921133 duomenis, susijusius su padidėjusia plaučių embolijos ir bendro mirtingumo, esant širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos veiksniams, rizika, kai nuo reumatoidinio artrito du kartus per parą (BID) vartojama tofacitinibo 10 mg dozė;
- PRAC priėjo prie išvados, kad nustatytas statistiškai ir kliniškai svarbus plaučių embolijos atvejų skaičiaus skirtumas tarp tofacitinibo 10 mg BID vartojusių pacientų ir pacientų, vartojusių kontrolinį vaistą su NNF inhibitoriumi. Palyginti su NNF inhibitoriaus atšaka, BID vartojamos tofacitinibo 10 mg dozės atšakoje plaučių embolija nustatyta 6 kartus daugiau pacientų, o palyginti su pacientais, kurie vartojo tofacitinibą atliekant kitus tofacitinibo tyrimų programos tyrimus, – maždaug 3 kartus daugiau pacientų. Taip pat BID vartojamos tofacitinibo 10 mg dozės atšakoje nustatytas didesnis pacientų mirtingumas dėl įvairių priežasčių;

- todėl, atsižvelgdamas į šį rimtą pavojų, PRAC laikosi nuomonės, kad, kol neužbaigta išsami peržiūra, reikėtų apriboti tofacitinibo 10 mg dozę BID vartojančių pacientų, kuriems nustatyti tam tikri plaučių embolijos rizikos veiksniai, skaičių. Dėl šios priežasties, kaip laikinąsias priemones, PRAC rekomendavo iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, juose nurodant, kad tofacitinibo 10 mg BID negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyti tam tikri plaučių embolijos rizikos veiksniai. PRAC į preparato informacinius dokumentus taip pat įtraukė įspėjimus, susijusius su plaučių embolijos rizika.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, jog Xeljanz (tofacitinibo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti laikinieji preparato informacinių dokumentų pakeitimai. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Xeljanz (tofacitinibo) registracijos pažymėjimo sąlygas.