

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-istudju A3921 133 huwa studju li għadu għaddej u open-label li jevalwa s-sigurtà ta' tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum (BID) u tofacitinib 10 mg BID meta mqabbel ma' inibitur tal-fattur tan-nekrozi tumorali (TNFi) f'pazjenti b'RA. L-istudju huwa impenn wara l-awtorizzazzjoni maħsub biex jivvaluta r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari b'tofacitinib f'pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar li għandhom tal-anqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wieħed, eż. bħalissa jpejjep, pressjoni tad-demm għolja, livelli għoljin ta' kolesterol, dijabete mellitus, storja ta' attack tal-qalb, storja fil-familja ta' mard koronarju tal-qalb, marda RA extraartikulari. Il-pazjenti kollha daħlu fl-istudju fuq dożi stabbli ta' methotrexate ta' sfond.

Fit-12 ta' Frar 2019, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) informa lill-Aġenzija li għe rrapportat riskju miżjud ta' emboliżmu pulmonari (PE) u mortalità globali fl-Istudju A3921133. F'din il-prova klinika, l-inkidenza globali ta' PE kienet 5.96 darbiet oġhla fil-fergħa tal-istudju ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-fergħa tal-inibitur tat-TNF, u madwar 3 darbiet oġhla minn tofacitinib fi studji oħra fil-programm ta' tofacitinib.

Wara l-informazzjoni li waslet mingħand l-MAH, l-Aġenzija bdiet tivvaluta r-riskju miżjud ta' PE u l-mortalità globali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari kkurati għall-artrite reumatoidje b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u l-impatt potenzjali tiegħu fuq l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Xeljanz. Komunikkazzjoni diretta tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa għet iċċirkolata fl-aħħar ta' Marzu 2019 biex tinforma lill-preskriventi dwar id-data li rriżultat mill-istudju A3921133 relatat ma' dawn ir-riskji.

Minħabba s-serjetà tad-data emergenti u meta wieħed iqis l-effett tromboġeniku possibbli ta' tofacitinib, is-sejbiet imsemmija hawn fuq għandhom jiġu investigati aktar. Għandu jiġi vvalutat l-impatt tagħhom, kif ukoll l-impatt tar-riskju ta' avvenimenti trombotiċi, b'mod partikolari PE u trombozi venażi profonda, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali fl-indikazzjonijiet u d-dożi awtorizzati.

Fil-15 ta' Mejju 2019, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xeljanz għandhiex tinzamm, tiġi varjata, tiġi sospiza jew tiġi revokata.

Barra minn hekk, il-KE talbet lill-Aġenzija sabiex, malajr kemm jista' jkun, tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri provviżorji biex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dan il-prodott mediċinali.

Ir-rakkomandazzjoni attwali hija relatata biss ma' miżuri provviżorji rakkomandati mill-PRAC għal Xeljanz abbażi tad-data preliminari disponibbli bħalissa. Dawn il-miżuri provviżorji huma mingħajr preġudizzju għar-riżultat tar-reviżjoni li għadha għaddejja skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Xeljanz fih tofacitinib li huwa inibitur selettiv tal-familja ta' Janus kinase (JAK) ta' kinażijiet. Tofacitinib huwa inibitur JAK (janus kinase) 1, 2 u 3. Huwa DMARD orali (medicina antireumatika li timmodifika l-marda). L-inibizzjoni ta' JAK1 u JAK3 tagħmel sinjalazzjoni ta' interleukins (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) u ta' interferons tat-tip I/II, li tirriżulta fil-modulazzjoni tar-rispons immunitarju u infjammatorju. Fl-UE, Xeljanz ingħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fil-21 ta' Marzu 2017, għall-kura tal-artrite reumatoidje (RA). F'Ġunju 2018, għe approvat għall-kura ta' artrite psorjatika (PsA), u f'Lulju 2018, għe approvat ukoll għall-kura ta' kolite ulċerattiva (UC). Fl-UE, tofacitinib huwa rreġistrat bħala 5 u 10 mg

pillola miksija b'rita. Id-doża rakkomandata għal RA u PsA hija ta' 5 mg darbtejn kuljum, u għal UC, id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 8 ġimgħat imbagħad 5 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti li ma jkimbux benefiċċju terapewtiku adegwat sal-ġimgħa 8, id-doża ta' induzzjoni ta' 10 mg darbtejn kuljum tista' tiġi estiża għal 8 ġimgħat addizzjonali (total ta' 16-il ġimgħa), segwita minn 5 mg darbtejn kuljum għall-manutenzjoni. It-terapija ta' induzzjoni b'tofacitinib għandha titwaqqaf fi kwalunkwe pazjent li ma juri l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku sa ġimgħa 16. Għal xi pazjenti, bħal dawk li ma ħadmitilhomx terapija tal-antagonist ta' fattur tan-nekrozi tumorali preċedenti, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-kontinwazzjoni tad-doża ta' ta' 10 mg darbtejn kuljum għall-manutenzjoni sabiex jinżamm il-benefiċċju terapewtiku. Pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons fuq terapija ta' manutenzjoni b'tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jistgħu jibbenefikaw minn żieda għal tofacitinib 10 mg mogħti darbtejn kuljum.

Mir-riżultati preliminari tal-istudju A3921133 f'pazjenti b'RA b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari (CV), jidher li bl-użu ta' tofacitinib 10 mg BID, ir-riskju ta' PE huwa ta' 6 darbiet aktar, meta mqabbel mal-fergħa tal-inibitur tat-TNF (TNFi). Dan huwa appoġġjat minn kurvi ta' Kaplan-Meier, li juru li hemm riskju ogħla konsistenti ta' PE bl-użu ta' tofacitinib 10 mg BID, meta mqabbel mat-TNFi maż-żmien. Kien hemm ukoll rispons simili, rispons għad-doża, tendenza f'riskju ta' trombozi venuża profonda (DVT) bl-ogħla riskju għal tofacitinib 10 mg BID, u riskju ogħla għal avvenimenti trombotiċi arterjali u mewt (CV u mill-kawzi kollha) għal 10 mg BID meta mqabbel mat-TNFi. Ir-riskji għal avvenimenti trombotiċi arterjali u għall-mewt ma ždidux fil-grupp ta' 5 mg BID meta mqabbel mat-TNFi.

Dawn is-sejbiet huma konsistenti ma' studji kliniċi oħrajn fejn jidher li hemm riskju miżjud għal avvenimenti trombotiċi (jiġifieri PE) li huwa akbar għal tofacitinib 10 mg BID milli għal tofacitinib 5 mg BID. Dan ir-riskju miżjud ġie osservat f'pazjenti b'RA b'riskju miżjud għal avvenimenti ta' CV (analizi ta' subgrupp P123LTE) u huwa ssuġġerit ukoll minn avvenimenti ta' PE li seħħew f'pazjenti b'UC bl-użu ta' 10 mg BID bħala manutenzjoni (wara 8 ġimgħat).

Huwa meqjus raġonevoli li relazzjoni (dipendenti fuq id-doża) bejn tofacitinib u avvenimenti trombotiċi, inkluż PE, issir aktar prominenti f'pazjenti li diġà għandhom riskju miżjud għal marda CV, lil hinn mill-marda awtoimmuni tagħhom li tiffirma l-indikazzjoni għal tofacitinib. Fin-nuqqas ta' spjegazzjoni mekkanistika ċara għall-avvenimenti trombotiċi, ma jistax jiġi eskluż effett tromboġeniku sottostanti ta' tofacitinib.

Huwa meqjus li hemm ukoll riskju miżjud għal DVT, mhux biss għall-PE. Dan huwa bbażat fuq ir-riżultati tal-Istudju A3921133 f'pazjenti b'RA bil-fatturi ta' riskju ta' CV, fejn deheru židiet dipendenti fuq id-doża f'PE u DVT. Dan huwa bbażat ukoll fuq il-kunsiderazzjoni li PE normalment huwa sekwel ta' DVT fil-pelvi jew fir-riġlejn, filwaqt li simili għall-istudju, l-okkorrenza ta' manifestazzjonijiet ta' PE generalment tista' tkun madwar it-triplu tal-okkorrenza ta' DVT (Heit 2015¹).

Barra minn hekk, id-data minn studji kliniċi oħra tissuġġerixxi li r-rata ta' incidenza (IR)² ta' PE fost 10 mg BID kienet l-ogħla fost il-pazjenti b'UC (0.25 [0.07 - 0.64]), segwita minn pazjenti kkurati għal RA (0.13 [0.08 - 0.21]), pazjenti bi psorjasi (PsO) (0.09 [0.04-0.19]) u pazjenti b'PsA (0 [0.0 - 0.58]).

L-IR ogħla ta' PE fost il-pazjenti b'UC fuq 10 mg BID ma tistax tiġi spjegata kompletament permezz tar-riskju ta' sfond ogħla għal PE f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, peress li l-IR fost il-pazjenti kkurati b'5 mg BID huwa aktar baxx. Barra minn hekk, fost il-pazjenti b'RA, ġie osservat IR aktar baxx għal PE fost dawk li ġew ikkurati b'5 mg meta mqabbel ma' 10 mg BID, għalkemm id-differenza bejn dawn hija żgħira ħafna. Ir-relazzjoni ta' rispons għad-doża għal PE hija wkoll issuġġerita għal CV fl-analizi tal-baži

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.

tad-data ta' prova miġbura arrikkita. Anki fi ħdan il-pazjenti b'riskju oġhla ta' CV, I-IR ta' PE huwa oġhla għall-pazjenti fuq 10 mg BID meta mqabbel ma' dawk fuq 5 mg BID. Dawn is-sejbiet jissuġġerixxu relazzjoni ta' rispons għad-doża possibbli li teħtieġ aktar valutazzjoni fil-fond.

Hemm bżonn ta' aktar informazzjoni sabiex jiġi evalwat ir-riskju f'indikazzjonijiet differenti u fir-reġimi tad-dożaġġ. Madankollu, ir-riskju għoli ta' PE li deher fl-istudju ta' RA assoċjat ma' 10 mg tofacitinib darbtejn kuljum ma jstax jiġi eskluż għal pazjenti b'UC ukoll ikkurati b'10 mg darbtejn kuljum, li huma f'riskju għoli li jiżviluppaw PE.

Abbażi tal-informazzjoni disponibbli attwalment, tofacitinib huwa assoċjat ma' riskju dipendenti fuq id-doża ta' emboliżmu pulmonari. Abbażi tar-riżultati interim tal-istudju A3921133, dan ir-riskju huwa sinifikanti għall-pazjenti li jirċievu 10 mg darbtejn kuljum. Emboliżmu pulmonari (PE) huwa okkorrenza serja u ta' periklu għall-ħajja u bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xeljanz jiddependi fuq il-ħila li dan ir-riskju jiġi evitat b'mod effettiv. Bħalissa ma hemm l-ebda miżura fis-seħħ biex jiġi minimizzat b'mod adegwat ir-riskju ta' PE għal pazjenti li jirċievu tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum li huma f'riskju oġhla li jiżviluppaw PE. Għalhekk, fid-dawl tar-riskju u s-serjetà tal-avveniment, il-PRAC irrakkomanda miżuri provviżorji biex jirrestrinġu l-użu ta' tofacitinib f'pazjenti li huma eliġibbli għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, filwaqt li bħalissa għaddejja reviżjoni sħiħa tad-data. Il-pazjenti jistgħu jirċievu tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum biss jekk ma jkollhomx fatturi ta' riskju għal PE.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakovigilanza għal Xeljanz, b'mod partikolari rigward il-ħtieġa għal miżuri provviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, filwaqt li jitqiesu r-raġunijiet stabbiliti fl-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-PRAC irrevoda d-data disponibbli mill-Istudju A3921133 dwar ir-riskju miżjud ta' emboliżmu pulmonari u l-mortalità globali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari kkurati għall-artrite rewmatojde b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum (BID).
- Il-PRAC ikkonkluda li għet osservata differenza statistikament u klinikament importanti fl-okkorrenza ta' emboliżmu pulmonari bil-fergħa ta' kura ta' tofacitinib 10 mg BID meta mqabbel mal-kontroll tal-inibitur TNF attiv. L-inkidenza globali ta' emboliżmu pulmonari kienet 6 darbjet oġhla fil-fergħa tal-istudju ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-fergħa tal-inibitur TNF u madwar 3 darbjet oġhla minn tofacitinib fi studji oħrajn fil-programm ta' tofacitinib. Għet innutata wkoll żieda fil-mortalità mill-kawżi kollha fil-fergħa ta' 10 mg BID.
- Għalhekk, meta wieħed iqis dan ir-riskju serju, il-PRAC huwa tal-fehma li sakemm tiġi finalizzata reviżjoni bir-reqqa, huwa xieraq li jiġi limitat in-numru ta' pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għall-emboliżmu pulmonari esposti għal tofacitinib 10 mg BID. Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda bħala miżuri provviżorji biex tiġi emendata l-informazzjoni dwar il-prodott li jiġi kontraindikata l-użu ta' tofacitinib 10 mg BID f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju magħrufa għall-emboliżmu pulmonari. Il-PRAC introduċa wkoll twissijiet rigward ir-riskju ta' emboliżmu pulmonari fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xeljanz (tofacitinib) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi provviżorji fl-informazzjoni dwar il-prodott li hemm qbil dwarhom. Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Xeljanz (tofacitinib).