

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Badanie A3921 133 jest to badanie z otwartą próbą dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2xdz.) i tofacytynibu podawanego w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu z inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (TNFi) u pacjentów z RZS. Jest to badanie prowadzone w ramach zobowiązania podjętego po wprowadzeniu leku do obrotu mające na celu ocenę ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych na skutek stosowania tofacytynibu u pacjentów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdza się co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, np. palenie tytoniu, wysokie ciśnienie krwi, wysokie stężenie cholesterolu, cukrzycę, zawał serca w wywiadzie, występowanie choroby niedokrwiennej serca w rodzinie, RZS z objawami pozastawowymi. W momencie przystąpienia do badania wszyscy pacjenci stosowali terapię podstawową metotreksatem w stałych dawkach.

W dniu 12 lutego 2019 r. podmiot odpowiedzialny poinformował Agencję, że w badaniu A3921133 zgłoszono zwiększenie ryzyka wystąpienia zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności. W tym badaniu klinicznym całkowita zachorowalność na zatorowość płucną była 5,96-krotnie większa w grupie leczenia tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż w grupie leczenia inhibitorem TNF oraz około 3-krotnie większa niż w przypadku stosowania tofacytynibu w innych badaniach prowadzonych w ramach programu badań dotyczących tofacytynibu.

W odpowiedzi na informacje otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego Agencja rozpoczęła ocenę dotyczącą zwiększenia ryzyka zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz jego potencjalnego wpływu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz. Pod koniec marca 2019 r. rozesłano bezpośredni komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia w celu poinformowania lekarzy przepisujących lek o danych, jakie ujawniono w badaniu A3921133 w związku z opisanym ryzykiem.

Ze względu na wagę ujawnionych danych i zważywszy na możliwe trombogeniczne działanie tofacytynibu, należy dokładniej zbadać wspomniane wyżej wyniki. Należy ocenić ich wpływ, jak również wpływ ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych, a zwłaszcza zakrzepicy żył głębokich, na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania i dawkach.

W dniu 15 maja 2019 r., na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o wydanie opinii, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy też wycofać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz.

Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o jak najszybsze wydanie opinii, czy niezbędne są środki tymczasowe do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tego produktu leczniczego.

Aktualne zalecenie odnosi się jedynie do środków tymczasowych zaleconych dla leku Xeljanz przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) na podstawie wstępnych danych dostępnych w tym czasie. Wspomniane środki tymczasowe pozostają bez uszczerbku dla wyników trwającego przeglądu informacji na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC**

Xeljanz zawiera tofacytynib, który jest selektywnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). Tofacytynib jest inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1, 2 i 3. Jest to doustny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (LMPCh). Zahamowanie aktywności JAK1 i JAK3 powoduje osłabienie transmisji na

szlakach sygnałowych związanych z interleukinami (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) i interferonami typu I/II, co prowadzi do modulacji odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. 21 marca 2017 r. przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz w UE z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W czerwcu 2018 r. lek ten został zatwierdzony do stosowania w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), a w lipcu 2018 r. został również zatwierdzony do stosowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W UE tofacytynib jest zarejestrowany w postaci tabletek powlekanych po 5 i 10 mg. Zalecana dawka w RZS i ŁZS to 5 mg dwa razy na dobę, a w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zalecana dawka to 10 mg dwa razy na dobę przez pierwszych 8 tygodni, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów, u których przed upływem 8 tygodni nie uda się uzyskać dostatecznej korzyści terapeutycznej, można wydłużyć podawanie dawki indukcyjnej 10 mg dwa razy na dobę przez 8 dodatkowych tygodni (łącznie 16 tygodni), a następnie podawać lek w dawce podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego przed upływem 16 tygodni nie można będzie wykazać żadnych korzyści terapeutycznych. W przypadku niektórych pacjentów, np. u osób, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie antagonistą czynnika martwicy nowotworów, należy rozważyć dalszą terapię podtrzymującą dawką 10 mg dwa razy na dobę w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. U pacjentów, u których dojdzie do osłabienia odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem podawanym w dawce 5 mg dwa razy na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki tofacytynibu do 10 mg dwa razy na dobę.

Na podstawie wstępnych wyników badania A3921133 prowadzonego z udziałem pacjentów z RZS i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego widać wyraźnie, że w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. ryzyko wystąpienia zatoru płucnego jest zwiększone 6-krotnie w porównaniu z ryzykiem w grupie leczenia inhibitorem TNF (TNFi). Potwierdzają to krzywe Kaplana-Meiera, które wykazują konsekwentne zwiększenie z upływem czasu ryzyka wystąpienia zatoru płucnego w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu ze stosowaniem TNFi. Stwierdzono także podobną, zależną od dawki tendencję dotyczącą ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, z najwyższym ryzykiem w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz., a także wyższe ryzyko wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowych i zgonu (z przyczyn sercowo-naczyniowych i ze wszystkich przyczyn) w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu ze stosowaniem TNFi. Ryzyko wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowych i zgonu nie było zwiększone w grupie przyjmującej dawkę 5 mg 2xdz. w porównaniu z TNFi.

Wyniki te są spójne z wynikami innych badań klinicznych, w których ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych (a w szczególności zatoru płucnego) wydaje się podwyższone i większe w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. niż w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg 2xdz. To podwyższenie ryzyka obserwowano u pacjentów z RZS i zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (analiza w podgrupach RA P123LTE). Wskazują na nie również incydenty w postaci zatoru płucnego, które występowały u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przyjmujących dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg 2xdz. (po 8 tygodniach).

Fakt, że (zależny od dawki) związek między stosowaniem tofacytynibu a występowaniem incydentów zakrzepowych (w tym zatoru płucnego) staje się wyraźniej widoczny u pacjentów, u których już zwiększone jest ryzyko rozwoju chorób układu krążenia (poza podstawową chorobą autoimmunologiczną stanowiącą wskazanie do stosowania tofacytynibu), wydaje się uzasadniony. W przypadku braku jasnego wytłumaczenia mechanizmu leżącego u podłoża incydentów zakrzepowych nie można wykluczyć trombotycznego działania tofacytynibu.

Uważa się, że zwiększone jest również ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, a nie tylko zatoru płucnego. Taki wniosek wyciągnięto na podstawie wyników badania A3921133 prowadzonego z udziałem pacjentów z RZS i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w którym zauważono zależny od dawki wzrost częstości występowania zatoru płucnego i zakrzepicy żył głębokich. Zakładano

również, że zator płucny jest zazwyczaj następstwem zakrzepicy żył głębokich miednicy lub kończyn dolnych, chociaż, tak jak w badaniu, zator płucny na ogół może występować około trzykrotnie częściej niż zakrzepica żył głębokich (Heit 2015<sup>1</sup>).

Ponadto dane z innych badań klinicznych wskazują na to, że współczynnik zachorowalności (ang. incidence rate, IR)<sup>2</sup> na zatorowość płucną wśród osób przyjmujących dawkę 10 mg 2xdz. był najwyższy w grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (0,25 [0,07 - 0,64]), następnie w grupie pacjentów leczonych z powodu RZS (0,13 [0,08 - 0,21]), pacjentów z łuszczycą (0,09 [0,04-0,19]) i pacjentów z ŁZS (0 [0,0 - 0,58]).

Większej zachorowalności na zator płucny wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przyjmujących dawkę 10 mg 2xdz. nie można tłumaczyć wyłącznie wyższym podstawowym ryzykiem wystąpienia zatoru płucnego w tej populacji pacjentów, ponieważ zachorowalność wśród chorych leczonych dawką 5 mg 2xdz. jest mniejsza. Także w grupie chorych na RZS zachorowalność na zator płucny była mniejsza wśród osób leczonych dawką 5 mg niż wśród osób przyjmujących dawkę 10 mg 2xdz., chociaż różnica jest bardzo niewielka. Na zależność odpowiedzi od dawki w przypadku zatoru płucnego wskazuje także analiza zbiorczej bazy danych z badań wzbogaconej o dane dotyczące incydentów sercowo-naczyniowych. Nawet wśród pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym wskaźnik zachorowalności na zator płucny jest wyższy u osób leczonych dawką 10 mg 2xdz. niż u osób przyjmujących dawkę 5 mg 2xdz. Ustalenia te wskazują na możliwą zależność odpowiedzi od dawki, która wymaga dalszej dogłębnej oceny.

Do oceny ryzyka w różnych wskazaniach i schematach dawkowania konieczne są dodatkowe informacje. Jednak wysokiego ryzyka wystąpienia zatoru płucnego obserwowanego w związku z przyjmowaniem tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniu dotyczącym RZS nie można wykluczyć u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego również leczonych dawką 10 mg 2xdz., u których ryzyko wystąpienia zatoru płucnego jest wysokie.

Na podstawie dostępnych obecnie informacji ustalono, że stosowanie tofacytynibu wiąże się z zależnym od dawki ryzykiem wystąpienia zatoru płucnego. Na podstawie tymczasowych wyników badania A3921133 można stwierdzić, że ryzyko to jest istotne w przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę. Zator płucny jest poważnym, zagrażającym życiu zdarzeniem i pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Xeljanz zależy od możliwości skutecznego zapobiegania temu ryzyku. Obecnie nie wdrożono żadnych środków pozwalających dostatecznie zminimalizować ryzyko wystąpienia zatoru płucnego u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zatoru płucnego. W związku z tym, z uwagi na to ryzyko i poważny charakter zdarzenia, PRAC zalecił tymczasowe środki mające na celu ograniczenie stosowania tofacytynibu u pacjentów kwalifikujących się do leczenia dawką 10 mg dwa razy na dobę, dopóki trwa pełna analiza zgromadzonych danych. Pacjenci mogą otrzymywać tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę tylko wówczas, gdy nie stwierdza się u nich czynników ryzyka wystąpienia zatoru płucnego.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył wszczęcie procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

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

<sup>2</sup> 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.

dotyczących leku Xeljanz, a zwłaszcza konieczność zastosowania środków tymczasowych zgodnie z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 po uwzględnieniu podstaw określonych w art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

- PRAC dokonał przeglądu dostępnych danych z badania A3921133 dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczonych tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę (2xdz.) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- PRAC stwierdził, że istnieje statystycznie i klinicznie istotna różnica częstości występowania zatoru płucnego w grupie przyjmującej tofacytynib w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie inhibitorem TNF. Całkowita zachorowalność na zatorowość płucną była 6-krotnie większa w grupie leczenia tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż w grupie leczenia inhibitorem TNF oraz około 3-krotnie większa niż w przypadku stosowania tofacytynibu w innych badaniach prowadzonych w ramach programu badań dotyczących tofacytynibu. Odnotowano również wzrost śmiertelności ze wszystkich przyczyn w grupie leczenia dawką 10 mg 2xdz.
- Dlatego też, biorąc pod uwagę to poważne ryzyko, PRAC jest zdania, że do czasu ukończenia szczegółowej analizy danych należy ograniczyć liczbę pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zatoru płucnego przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2xdz. W związku z tym PRAC zalecił w ramach środków tymczasowych wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych z uwzględnieniem przeciwwskazania do stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zatoru płucnego. PRAC wprowadził również w drukach informacyjnych ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia zatoru płucnego.

W związku z powyższym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Xeljanz (tofacytynib) pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz (tofacytynib).