

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Štúdia A3921 133 je prebiehajúca otvorená štúdia, v ktorej sa hodnotí bezpečnosť tofacitinibu v dávke 5 mg dvakrát denne (BID) a tofacitinibu v dávke 10 mg BID v porovnaní s inhibítorom faktora nádorovej nekrózy (TNFi) u pacientov s reumatoidnou artritídou. Táto štúdia je záväzkom po uvedení lieku na trh a jej cieľom je posúdiť riziko kardiovaskulárnych udalostí spojených s tofacitinibom u pacientov vo veku 50 rokov a starších, ktorí majú aspoň jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, napr. v súčasnosti fajčia, majú vysoký krvný tlak, vysokú hladinu cholesterolu, diabetes mellitus, srdcový infarkt v anamnéze, ischemickú chorobu srdca v rodinnej anamnéze a extraartikulárnu reumatoidnú artritídu. Všetci pacienti vstúpili do štúdie počas užívania stabilných dávok základného metotrexátu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh 12. februára 2019 informoval agentúru, že v štúdiu A3921133 bolo hlásené zvýšené riziko pľúcnej embólie a celkovej mortality. V tomto klinickom skúšaní bol celkový výskyt pľúcnej embólie 5,96-násobne vyšší v skupine užívajúcej tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne ako v skupine užívajúcej inhibítor TNF a približne 3-násobne vyšší ako pri užívaní tofacitinibu v iných štúdiách v rámci programu tofacitinibu.

V nadväznosti na informácie prijaté od držiteľa povolenia na uvedenie na trh začala agentúra posudzovať zvýšené riziko pľúcnej embólie a celkovej mortality u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, liečených na reumatoidnú artritídu tofacitinibom v dávke 10 mg dvakrát denne a jeho potenciálny vplyv na povolenie na uvedenie lieku Xeljanz na trh. Koncom marca 2019 bola zaslaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi s cieľom informovať predpisujúcich lekárov o údajoch zo štúdie A3921133 súvisiacich s týmito rizikami.

Vzhľadom na závažnosť týchto údajov a vzhľadom na možný trombogénny účinok tofacitinibu je potrebné podrobnejšie preskúmať uvedené zistenia. Je potrebné posúdiť ich vplyv, ako aj vplyv rizika trombotických udalostí, najmä pľúcnej embólie a trombózy hlbokých žíl, na pomer prínosu a rizika lieku v schválených indikáciách a dávkach.

Dňa 15. mája 2019 požiadala Európska komisia podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 agentúru o stanovisko, či sa povolenie na uvedenie lieku Xeljanz na trh má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Európska komisia okrem toho agentúru požiadala, aby čo najskôr vydala stanovisko, či sú potrebné dočasné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania tohto lieku.

Súčasný odporúčanie sa týka len dočasných opatrení odporúčaných výborom PRAC pre liek Xeljanz na základe predbežných údajov dostupných v tomto čase. Tieto dočasné opatrenia nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

## Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Xeljanz obsahuje tofacitinib, selektívny inhibítor Janusových kináz (JAK) z rodiny kináz. Tofacitinib je inhibítor JAK (Janusových kináz) 1, 2 a 3. Ide o perorálny DMARD (antireumatický liek modifikujúci ochorenie). Inhibícia JAK1 a JAK3 znižuje signalizáciu interleukínov (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) a interferónov I./II. typu, čo vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede. V EÚ bolo pre liek Xeljanz vydané povolenie na uvedenie na trh 21. marca 2017 na liečbu reumatoidnej artritídy (RA). V júni 2018 bol liek schválený na liečbu psoriatickej artritídy (PsA) a v júli 2018 bol schválený aj na liečbu ulceratívnej kolitídy (UC). V EÚ je tofacitinib registrovaný ako 5 mg a 10 mg filmom obalená tableta. Odporúčaná dávka na RA a PsA je 5 mg dvakrát denne a na UC je odporúčaná dávka 10 mg dvakrát denne počas prvých 8 týždňov a potom dávka 5 mg dvakrát denne. V prípade pacientov, ktorí nedosiahli primeraný

terapeutický prínos do 8. týždňa, sa indukčná dávka 10 mg dvakrát denne môže predĺžiť na ďalších 8 týždňov (spolu 16 týždňov) a potom nasleduje dávka 5 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu. Indukčnú liečbu tofacitinibom je potrebné prerušiť u každého pacienta, ktorý nevykazuje dôkazy terapeutického prínosu do 16. týždňa. V prípade niektorých pacientov, napríklad tých, u ktorých predchádzajúca liečba antagonistom faktora nádorovej nekrózy nebola úspešná, by sa malo zväziť pokračovanie dávkou 10 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu s cieľom udržať terapeutický prínos. Pre pacientov s poklesom odpovede na udržiavaciu liečbu tofacitinibom v dávke 5 mg dvakrát denne môže byť prínosom zvýšenie dávky tofacitinibu na 10 mg dvakrát denne.

Z predbežných výsledkov štúdie A3921133 u pacientov s RA a s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi je zjavné, že pri použití tofacitinibu v dávke 10 mg BID je riziko pľúcnej embólie 6-násobné v porovnaní so skupinou užívajúcou inhibitor TNF (TNFi). To je podporené Kaplan-Meierovými krivkami, čo dokazuje, že pri použití tofacitinibu v dávke 10 mg BID je v priebehu času konzistentne zvýšené riziko pľúcnej embólie v porovnaní s TNFi. Podobný trend sa pozoroval aj v prípade rizika trombózy hlbokých žíl (DVT) v závislosti od dávky, pričom najvyššie riziko bolo spojené s dávkou tofacitinibu 10 mg BID a vyššie riziko arteriálnych trombotických udalostí a smrti (v dôsledku kardiovaskulárnych udalostí a akejkoľvek príčiny) pri použití dávky 10 mg BID v porovnaní s TNFi. Riziko arteriálnych trombotických udalostí a smrti nebolo zvýšené v skupine liečenej dávkou 5 mg BID v porovnaní s TNFi.

Tieto zistenia sú konzistentné s inými klinickými štúdiami, v ktorých sa pozorovalo zvýšené riziko trombotických udalostí (najmä pľúcnej embólie), ktoré je vyššie pri použití tofacitinibu v dávke 10 mg BID ako pri použití tofacitinibu v dávke 5 mg BID. Toto zvýšené riziko sa pozorovalo u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí mali zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (analýza podskupiny RA P123LTE), čo naznačujú aj udalosti pľúcnej embólie, ktoré sa vyskytli u pacientov s UC užívajúcich dávku 10 mg BID v rámci udržiavacej liečby (po 8 týždňoch).

Považuje sa za odôvodnené, že vzťah (v závislosti od dávky) medzi tofacitinibom a trombotickými udalosťami vrátane pľúcnej embólie sa stáva zjavnejším u pacientov, ktorí už majú zvýšené riziko kardiovaskulárneho ochorenia okrem svojho autoimunitného ochorenia, čo vytvára indikáciu pre tofacitinib. V neprítomnosti jasného mechanického vysvetlenia trombotických udalostí nemožno vylúčiť základný trombogénny účinok tofacitinibu.

Usudzuje sa, že existuje aj zvýšené riziko DVT, nielen pľúcnej embólie. To je založené na výsledkoch štúdie A3921133 u pacientov s reumatoidnou artritídou a s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, v ktorej sa pozorovalo zvýšenie výskytu pľúcnej embólie a DVT v závislosti od dávky. Je to založené aj na usúdení, že pľúcna embólia je zvyčajne následok DVT v panve alebo nohách, zatiaľ čo výskyt prejavov pľúcnej embólie môže byť zvyčajne asi trojnásobne vyšší ako výskyt DVT podobne ako v štúdií (Heit 2015<sup>1</sup>).

Okrem toho, z údajov iných klinických štúdií vyplýva, že miera výskytu (IR)<sup>2</sup> pľúcnej embólie v skupine liečenej dávkou 10 mg BID bola najvyššia u pacientov s UC (0,25 [0,07 – 0,64]) a potom nasledovali pacienti liečení na RA (0,13 [0,08 – 0,21]), pacienti so psoriázou (PsO) (0,09 [0,04 – 0,19]) a pacienti so PsA (0 [0,0 – 0,58]).

Vyššiu mieru výskytu pľúcnej embólie u pacientov s UC pri použití dávky 10 mg BID nemožno úplne vysvetliť vyšším základným rizikom pľúcnej embólie v tejto populácii pacientov, pretože miera výskytu u pacientov liečených dávkou 5 mg BID je nižšia. V prípade pacientov s RA sa takisto pozorovala nižšia miera výskytu pľúcnej embólie u pacientov liečených dávkou 5 mg v porovnaní s dávkou 10 mg BID,

<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.

hoci rozdiel je veľmi malý. Vzťah dávky a odpovede v prípade pľúcnej embólie je navrhnutý aj pre analýzu databázy spoločných skúšaní obohatenej o kardiovaskulárne udalosti. Dokonca aj u pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom je miera výskytu pľúcnej embólie vyššia v prípade pacientov liečených dávkou 10 mg BID v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 5 mg BID. Z týchto zistení vyplýva možný vzťah dávky a odpovede, ktorý si vyžaduje ďalšie dôkladné posúdenie.

Na vyhodnotenie rizika rôznych indikácií a dávkových režimov sú potrebné ďalšie informácie. Vysoké riziko pľúcnej embólie pozorované v štúdií RA spojené s dávkou tofacitinibu 10 mg dvakrát denne však nemožno vylúčiť v prípade pacientov s UC, ktorí sú takisto liečení dávkou 10 mg dvakrát denne a ktorí majú vysoké riziko vzniku pľúcnej embólie.

Na základe informácií, ktoré sú v súčasnosti dostupné, je tofacitinib spojený s rizikom pľúcnej embólie v závislosti od dávky. Na základe predbežných výsledkov štúdie A3921133 je toto riziko významné v prípade pacientov užívajúcich dávku 10 mg dvakrát denne. Pľúcna embólia je závažný, život ohrozujúci stav a pozitívny pomer prínosu a rizika lieku Xeljanz závisí od schopnosti účinne zabrániť tomuto riziku. V súčasnosti nie sú zavedené žiadne opatrenia na primerané minimalizovanie rizika pľúcnej embólie v prípade pacientov užívajúcich tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne, ktorí majú vyššie riziko vzniku pľúcnej embólie. Výbor PRAC preto vzhľadom na riziko a závažnosť tejto udalosti odporučil dočasné opatrenia na obmedzenie použitia tofacitinibu u pacientov, ktorí sú vhodní na užívanie tofacitinibu v dávke 10 mg dvakrát denne, pričom prebieha dôkladné preskúmanie údajov. Pacienti môžu užívať tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne len v prípade, že nemajú rizikové faktory pre pľúcnu embóliu.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov o lieku Xeljanz, konkrétne v súvislosti s potrebou dočasných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 na základe odôvodnení uvedených v článku 116 smernice 2001/83/ES,
- výbor PRAC preskúmal dostupné údaje zo štúdie A3921133 týkajúce sa zvýšeného rizika pľúcnej embólie a celkovej mortality u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ktorí sú liečení na reumatoidnú artritídu tofacitinibom v dávke 10 mg dvakrát denne (BID),
- výbor PRAC dospel k záveru, že sa pozoroval štatisticky a klinicky významný rozdiel vo výskyte pľúcnej embólie v liečebnej skupine s tofacitinibom v dávke 10 mg BID v porovnaní s aktívnym inhibítorom TNF ako kontrolou. Celkový výskyt pľúcnej embólie bol 6-násobne vyšší v skupine liečenej tofacitinibom v dávke 10 mg dvakrát denne ako v skupine liečenej inhibítorom TNF a približne 3-násobne vyšší ako pri použití tofacitinibu v iných štúdiách v rámci programu tofacitinibu. Takisto sa zaznamenalo zvýšenie mortality z akejkoľvek príčiny v skupine s dávkou 10 mg BID,
- výbor PRAC preto vzhľadom na toto závažné riziko dospel k názoru, že kým dôkladné preskúmanie nie je dokončené, je vhodné obmedziť počet pacientov so známymi rizikovými faktormi pre pľúcnu embóliu vystavených tofacitinibu v dávke 10 mg BID. Výbor PRAC preto odporučil v rámci dočasných opatrení zmeniť informácie o lieku tak, aby bolo kontraindikované použitie tofacitinibu v dávke 10 mg BID u pacientov, ktorí majú známe rizikové faktory pre pľúcnu embóliu. Výbor PRAC takisto uviedol v informáciách o lieku upozornenia týkajúce sa rizika pľúcnej embólie.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Xeljanz (tofacitinib) ostáva priaznivý s podmienkou vykonania schválených predbežných zmien v informáciách o lieku. Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie lieku Xeljanz (tofacitinib) na trh.