

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Uuring A3921133 on praegu toimuv avatud kliiniline uuring, milles hinnatakse 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas manustatava tofatsitiniibi kasutamise ohutust reumatoidartriidiga patsientidel võrreldes kasvaja nekroosifaktori inhibiitori (TNF; etanertsept või adalimumaab) kasutamise ohutusega. Uuring on müügiloajärgne kohustus, et hinnata tofatsitiniibi kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähemalt 50-aastastel patsientidel, kellel on vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, näiteks praegune suitsetamine, kõrge vererõhk, kõrge kolesteroolitase, melliitdiabeet, anamneesis südameinfarkt, perekonnas esinenud südame isheemiatõbi, liigeseväline reumatoidartriit. Kõik patsiendid kasutasid enne uuringut stabiilsetes annustes metotreksaati.

12. veebruaril 2019 teatas müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile (EMA), et uuringus A3921133 on teatatud kopsuemboolia ja üldise suremuse suurenenud riskist. Selles kliinilises uuringus oli kaks korda ööpäevas 10 mg tofatsitiniibi kasutanud patsientide uuringurühmas kopsuemboolia üldine esinemissagedus 5,96 korda suurem kui TNF inhibiitori rühmas ja ligikaudu 3 korda suurem kui patsientidel, kes kasutasid tofatsitiniibi teistes tofatsitiniibi arendusprogrammi uuringutes. Andmeohutuse järelevalvenõukogu soovitas uuringut A3921133 muuta ja lõpetada ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas. Tuleb märkida, et USA toidu- ja ravimiamet (FDA) lubas uuringut jätkata, kui tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas kasutavad patsiendid viiakse üle väiksemale annusele, 5 mg kaks korda ööpäevas.

Müügiloa hoidjalt saadud teabe alusel saadeti ELi liikmesriikides 2019. aasta märtsi lõpus tervishoiutöötajate teatis, milles teatati ravi määrajatele uuringust A3921133 pärit andmed. Samuti alustas EMA ohusignaali menetluse raames hindamist seoses kopsuemboolia ja üldise suremuse suurenenud riskiga tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas kasutanud patsientidel ning selle võimaliku mõjuga Xeljanz müügiloale. Ohusignaali menetluse ajal kättesaadava ja hinnatud teabe alusel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tofatsitiniibiga kaasneb annusest sõltuv kopsuemboolia risk.

Arvestades kopsuemboolia raskust ja selle tekkemehhanismi määramatusi, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et nende leidude mõju tofatsitiniibi kasulikkuse ja riski suhtele kõigil näidustustel ja kõigi annuste korral on vaja hinnata täielikult, ning tegi sellest tulenevalt esildise. Arvestades riski raskust, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaatamise ajaks kehtestada ajutised meetmed. 2019. aasta mai lõpus saadeti teine tervishoiutöötajate teatis, milles teatati ravi määrajatele need ajutised meetmed.

Xeljanz sisaldab tofatsitiniibi, mis on Januse kinaaside (JAK) rühma selektiivne inhibiitor. Tofatsitiniib on JAK 1, 2 ja 3 inhibiitor ning on suukaudne haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim (DMARD). JAK1 ja JAK3 inhibeerimine nõrgendab interleukiinide (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) ja I/II tüüpi interferoonide signaaliülekannet, mis moduleerib immuunvastust ja põletikureaktsiooni.

ELis anti Xeljanz müügiluba 21. märtsil 2017 reumatoidartriidi raviks. 2018. aasta juunis kiideti see heaks psoriaatilise artriidi raviks ja 2018. aasta juulis ka haavandilise jämesoolepõletiku raviks.

ELis on tofatsitiniib heaks kiidetud turustamiseks 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Soovitatav annus on reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi raviks 5 mg kaks korda ööpäevas, haavandilise jämesoolepõletiku raviks 10 mg kaks korda ööpäevas esimese 8 nädala jooksul ja seejärel 5 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes ei saavuta 8. nädalaks adekvaatset ravivastust, võib induktsioonravi (annuses 10 mg kaks korda ööpäevas) pikendada veel 8 nädalat (kokku 16 nädalat); seejärel kasutab patsient säilitusannust 5 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kellel ei ole 16. nädalaks ilmnenud ravivastust, tuleb tofatsitiniibi induktsioonravi lõpetada. Mõnel patsiendil, näiteks neil, kellel on varem ebaõnnestunud ravi kasvaja nekroosifaktori (TNF) antagonistiga, tuleb kaalutada säilitusannust 10 mg kaks korda ööpäevas, et säilitada ravivastus. Patsientidel, kellel väheneb ravivastus tofatsitiniibi kasutamisel säilitusannuses

5 mg kaks korda ööpäevas, võib olla kasulik suurendada tofatsitiniibi annust 10 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Xeljanzi efektiivsus heakskiidetud näidustustel on varem tõestatud ja seda ei vaidlustata käesolevas menetluses.

Kättesaadavate andmete kohaselt suurendab tofatsitiniib venoosse trombemboolia (süvaveeni tromboos ja kopsuemboolia) riski reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel, eriti patsientidel, kes kasutavad tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, ning eelkõige venoosse trombemboolia ja kardiovaskulaarsete sündmuste riskiteguritega patsientidel. Haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide kohta kogutud andmed – kuigi mõnevõrra piiratud – ei viita venoosse trombemboolia suurenenud riskile patsientidel, kellel oli juba enne ravi suurem trombembooliliste tüsistuste risk. Venoosse trombemboolia risk näib olevat suurem remissioonis haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel. Et trombemboolilistel tüsistustel on arvatavasti sama toimimismehhanism, on reumatoidartriidi uuringust (A3921133) saadud andmeid võimalik teatava ettevaatlikkusega ekstrapoleerida teistele näidustustele.

Suremuse kohta (arvestades raviperioodi ja 28-päevase ravimivaba perioodi andmeid) nähtub uuringu 1133 vaheanalüüsist, et tofatsitiniibi väikese annuse korral on see 2 korda suurem (piiripealselt oluline leid) ja suure annuse korral 3 korda suurem (oluline leid) kui aktiivse kontrolli rühmas (TNF-inhibiitor). See oli osaliselt tingitud sellest, et tofatsitiniibi korral oli infektsioonidest põhjustatud suremus suurem. Südamehäiretest põhjustatud suremus oli annuse 10 mg kaks korda ööpäevas korral ligikaudu kaks korda suurem kui aktiivse kontrolli rühmas (TNF-inhibiitor) – seda leidu ei ole võimalik selgitada kopsuemboolia esinemissageduse suurenemisega. Muudes uuringutes ei ole täheldatud suuremat suremust 10 mg kui 5 mg annuse korral.

Reumatoidartriit ja psoriaatiline artriit

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et annusest sõltuvat trombootiliste tüsistuste riski on võimalik hallata asjakohaste riskivähendusmeetmete rakendamise abil, ehkki need on rasked ja potentsiaalselt eluohtlikud tüsistused.

Uuringus 1133 oli kopsuemboolia risk artriidi näidustustel standardannusena kasutatava väiksema annuse korral (5 mg kaks korda ööpäevas) keskmiselt mõõdukas võrreldes 10 mg ravirühmaga (0,27 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik: 0,12...0,52); aditiivne risk 1,8 1000 patsiendiaasta kohta). Tuleb märkida, et reumatoidartriidiga patsientidel on niikuinii suurem trombootiliste tüsistuste tekkerisk kui üldelanikkonnal. Kui patsiendil on vähemalt üks kopsuemboolia / venoosse trombemboolia riskitegur, on kopsuemboolia / venoosse trombemboolia tekkerisk tõendite kohaselt suurem ka tofatsitiniibi kasutamisel annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, võrreldes TNF-inhibiitoriga.

Seetõttu tuleb tofatsitiniibravi kopsuemboolia / venoosse trombemboolia täiendavate riskiteguritega patsientidel hoolikalt kaalutleda. Seda arvestades pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks rõhutada ravimi omaduste kokkuvõttes, et reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi korral ei tohi ületada soovitatavat annust (5 mg kaks korda ööpäevas). Pärast ekspertidega erikohtumisel konsulteerimist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee samuti, et ajutist vastunäidustust ei ole vaja lisada. Ekspertidid olid arvamusel, et teadaolevate venoosse trombemboolia riskiteguritega patsientidele tohib siiski tofatsitiniibi määrata, kui kehtestatakse asjakohased riskivähendusmeetmed ja raviarst kasutab individuaalset ettevaatlikku lähenemisviisi (sh võimaluse korral vältides suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ja muid venoosse trombemboolia riskitegureid).

Küsimusi tekitab ka uuringu 1133 esmastes analüüsidest täheldatud suurem suremus. Teistes reumatoidartriidi pikaajalistes jätku-uuringutes (v.a 1133) 5 mg ja 10 mg annusega ei ole suremuse suurenemist ilmnunud. Nendes uuringutes oli lubatud ravivahetus ja seetõttu on täheldatud kontrast/erinevus väiksem. Suremust uuritakse tulemusnäitajana toimuvates müügilooajärgsetes ohutusuuringutes, millest võib aja jooksul selguda täiendavat teavet tofatsitiniibi 5 mg annusega seostatava suremuse kohta võrreldes muude ravimeetoditega.

Võrreldes TNF-inhibiitoriga olid 5 mg annuse korral kõige sagedamad surmapõhjused rasked infektsioonid ja 10 mg annuse korral kardiovaskulaarseted sündmused. Ravimi omaduste kokkuvõttesse lisati teave eesmärgiga rõhutada täiendavalt, et 10 mg annust ei tohi kasutada reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi korral.

Müügilooa hoidjal paluti hinnata võimalust tuvastada patsiendid, kellel on tofatsitiniibravi ajal suurem suremisrisk. Kuigi selgeid riskitegureid ei õnnestunud tuvastada, on selge, et suremisrisk on suurem vähemalt 65-aastastel patsientidel. Tofatsitiniibi korral suurenes see risk rohkem kui TNF-inhibiitori korral ning seda seostati peamiselt raskete infektsioonidega. Ravimi omaduste kokkuvõttesse lisati hoiatus eesmärgiga juhtida tähelepanu, et tofatsitiniibi kasutamist üle 65-aastastel patsientidel tohib kaalutleda üksnes siis, kui puudub sobiv ravialternatiiv; teabematerjale ajakohastati vastavalt.

Kuigi kopsuemboolia ja suremuse riski peetakse väga raskeks, nagu eespool kirjeldatud, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et seda riski on võimalik asjakohaselt hallata, lisades hoiatused patsientidele, kellel on trombootiliste tüsistuste suurem tekkerisk.

Haavandiline jämesoolepõletik

Põletikulise soolehaiguse korral on venoosse trombemboolia risk arvatavasti juba iseenesest ligikaudu kaks korda suurem (suhteline risk 2,20 (95% usaldusvahemik: 1,83...2,65)) kui selle haiguseta üldelanikkonnal³. Peale selle seostatakse haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel esinevat venoosset trombembooliat olulise haigestumuse ja suremusega^{1,2}, kusjuures põletikulise soolehaigusega patsientide seas on kopsuembooliast tingitud suremus suurem kui üldelanikkonnal.

Uuringutes A3921094 ja A3921095 ei tuvastatud mõõduka või suure aktiivsusega haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide induktsioonravis (10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas) kopsuemboolia ega süvaveeni tromboosi juhtumeid. Täheldati siiski venoosseid trombemboolilisi tüsistusi remissioonis haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide pikaajalises ravis (217–1149 päeva) tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas – kopsuemboolia tekkis 4 patsiendil 1157st ning süvaveeni tromboos 1 patsiendil 1157st. Nendel patsientidel oli vähemalt üks kardiovaskulaarhaiguse riskitegur. Kuigi tofatsitiniibiga ravitud haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide seas täheldatud venoosse trombemboolia juhtumite arv oli väike, tuleb märkida, et kõik juhtumid esinesid tofatsitiniibi säilitusravi ajal annuses 10 mg kaks korda ööpäevas; tofatsitiniibi induktsioonravi ajal (sama annus) venoosse trombemboolia juhtumeid ei täheldatud. Nendest andmetest nähtub, et haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide venoosse trombemboolia riski hindamisel võib olla oluline tegur haiguse aktiivsus. Tänu põletikuvastastele omadustele võib tofatsitiniib aktiivse haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel vähendada venoosse trombemboolia absoluutriski. Et remissioonis haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide organismis põletikku (peaaegu) ei ole, ei kompenseeri tofatsitiniibi põletikuvastased omadused toimeaine trombogeenset potentsiaali. See selgitab ka asjaolu, miks venoosse

¹ Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2272–80.”

² Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:609–17.

trombemboolia juhtumeid täheldati üksnes remissioonis haavandilise jämesoolepõletiku säilitusravi ajal tofatsitiniibiga.

Kuigi andmed venoosse trombemboolia riski kohta haavandilise jämesoolepõletiku säilitusravi ajal tofatsitiniibiga on võrreldes reumatoidartriidi ravi andmetega piiratud, on usutav, et tofatsitiniib võib suurendada venoosse trombemboolia riski haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel, nagu on tõendatud reumatoidartriidiga patsientide korral, sest tõenäoliselt ei ole toimeaine ohutusprofiil eri näidustustel täiesti erinev. Seetõttu on eespool mainitud hoiatused asjakohased ka selle näidustuse korral.

Haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel, kellel on teadaolevad venoosse trombemboolia riskitegurid (nt rasvumus, suur vanus, varasem venoosne trombemboolia) ja seega nende tüsistuste suurem tekkerisk, ei ole säilitusravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg soovitatav, v.a kui puudub sobiv ravialternatiiv. Ravimiteabesse lisati vastav hoiatus. Täiendav ravi 10 mg annusega peab nendel patsientidel olema võimalikult lühiajaline.

Kokkuvõttes ei saa kättesaadavate andmete alusel teha lõplikke järeldusi venoosse trombemboolia riski kohta tofatsitiniibiga ravitavatel haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel võrreldes riskiga tofatsitiniibiga ravitavatel reumatoidartriidiga patsientidel. Reumatoidartriidiga patsientidel täheldati tofatsitiniibravi ajal siiski annusest sõltuvat venoosse trombemboolia juhtumite ja raskete infektsioonide arvu suurenemist. Sarnane mõju on usutav ka haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide korral. Tofatsitiniibiga seostatav venoosse trombemboolia risk näib olevat suurem aktiivse haiguseta (remissioonis haigusega) patsientidel. Ei ole teada, kui palju saab uuringus 1113 täheldatud tulemusi seoses reumatoidartriidiga patsientidel esineva venoosse trombemboolia riskiga ekstrapoleerida haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidele. Sellegipoolest on tofatsitiniibi kasulikkuse ja riski suhe haavandilise jämesoolepõletiku ravis endiselt soodne. Teadaolevate venoosse trombemboolia riskiteguritega patsientidel tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatlikult, olenemata näidustusest ja annusest. Peale selle tuleb tofatsitiniibi säilitusravi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas määrata lühimaks võimalikuks ajaks pärast iga patsiendi kasulikkuse ja riskide hoolikat kaalutlemist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, milles käsitleti Xeljanzi (tofatsitiniib) ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee käsitles kõiki esildismenetluse jooksul venoosse trombemboolia ja üldise suremuse riski kohta esitatud andmeid, sealhulgas müügiloa hoidja esitatud kirjalikke vastuseid ning eksperdirühma erikohtumisel peetud konsultatsiooni tulemusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tofatsitiniibiga kaasneb suurem venoossete trombembooliliste tüsistuste (nii süvaveeni tromboosi kui ka kopsuemboolia) risk, eelkõige venoosse trombemboolia riskiteguritega patsientidel. Samuti järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et venoossete trombembooliliste tüsistuste risk sõltub annusest.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et kuigi andmed haavandilise jämesoolepõletiku ja psoriaatilise artriidiga patsientide kohta on piiratud, on tulemused uuringust A3921133, milles osalesid reumatoidartriidiga patsiendid, asjakohased ka teisel näidustustel.

- Uuringu A3921133 vaheanalüüside tulemuste alusel jäeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee samuti, et tofatsitiniibiga võib kaasneda ka suurem suremuse risk. See oli osaliselt tingitud sellest, et tofatsitiniibi korral oli rasketest infektsioonidest põhjustatud suremus suurem. Eelkõige võis seda täheldada vähemalt 65-aastastel patsientidel ning seepärast tohib tofatsitiniibi kasutamist nendel patsientidel kaalutleda üksnes siis, kui puudub sobiv ravialternatiiv.
- Nende riskide vähendamiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada ravimiteabesse hoiatused, et tofatsitiniibi kasutanud patsientidel on täheldatud venoosse trombemboolia riski suurenemist, eelkõige teadaolevate venoosse trombemboolia riskiteguritega patsientidel. Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lõpetada tofatsitiniibravi patsientidel, kellel kahtlustatakse venoosset trombembooliat.
- Peale selle lisas ravimiohutuse riskihindamise komitee hoiatuse, et haavandilise jämesoolepõletikuga patsientidel, kellel on teadaolevad venoosse trombemboolia riskitegurid, ei ole tofatsitiniibi säilitusravi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas soovitatav, v.a kui puudub sobiv ravialternatiiv. Lisati ka selgitused annustamise kohta, eelkõige säilitusravi saavate haavandilise jämesoolepõletikuga patsientide korral.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas sellele vastavalt muuta ka teabematerjale.
- Samuti leppis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku, et saadetakse tervishoiutöötajate teatis ja selle saatmise ajakava.

Seda arvestades on komitee arvamisel, et Xeljanzi (tofatsitiniib) kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ja võetakse täiendavad riskivähendusmeetmed.

Seetõttu soovitab komitee muuta Xeljanzi (tofatsitiniib) müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste jäelduste ja soovituse alustega.