

Lisa IV
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Uuring A3921133 on käimasolev avatud uuring, milles hinnatakse kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi ja kaks korda ööpäevas 10 mg tofatsitiniibi reumatoidartriidiga (RA) patsientidele andmise ohutust võrreldes kasvaja nekroosifaktori inhibiitoriga (TNFi). Uuringu tegemine on müügiloajärgne kohustus. Uuringu eesmärk on hinnata tofatsitiniibi kardiovaskulaarsete häirete riski 50-aastastel või vanematel patsientidel, kellel on vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, näiteks aktiivne suitsetamine, kõrge vererõhk, kõrge kolesteroolitase, diabeet, südameinfarkti anamnees, perekonnas on esinenud südame isheemiatõbe, liigeseväline reumatoidartriit. Kõik uuringut alustavad patsiendid said stabiilseid metotrekksaadi (taustravim) annuseid.

Müügiloa hoidja teatas ametile 12. veebruaril 2019, et uuringus A3921133 on teatatud kopsuemboolia (PE) ja üldise suremuse suurenenud riskist. Selles kliinilises uuringus oli rühmas, kellele manustati kaks korda ööpäevas 10 mg tofatsitiniibi, kopsuemboolia (PE) üldine esinemissagedus 5,96 korda suurem kui TNF inhibiitori rühmas ja ligikaudu 3 korda suurem kui tofatsitiniibi saavatel patsientidel muudes tofatsitiniibi programmi uuringutes.

Müügiloa hoidjalt saadud teabe põhjal alustas amet kopsuemboolia ja üldise suremuse suurenenud riski hindamist kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientide seas, kelle reumatoidartriidi ravimiseks oli kasutatud 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, ning selle võimalikku mõju Xeljanz müügiloale. 2019. aasta märtsi lõpus teavitati tervishoiutöötajate teatisega uuringust A3921133 ilmnenu andmetest nende riskide kohta.

Arvestades nende andmete kaalukust ja tofatsitiniibi võimalikku trombogeenset toimet, tuleb eespool nimetatud tulemusi täiendavalt uurida. Tuleb hinnata nende ning trombootiliste häirete, eelkõige kopsuemboolia ja süvaveenitromboosi mõju ravimi kasulikkuse ja riski suhtele lubatud näidustuste ja annuste puhul.

15. mail 2019 küsis Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt ameti arvamust selle kohta, kas Xeljanzi müügiluba tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Lisaks palus komisjon ametilt võimalikult kiiresti arvamust, kas on vaja võtta ajutisi meetmeid, et tagada ravimi ohutu ja efektiivne kasutamine.

Praegune soovitus puudutab üksnes ajutisi meetmeid, mida ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) praegu kättesaadavate esialgsete andmete põhjal Xeljanzi puhul soovitas. Need ajutised meetmed ei piira määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase käimasoleva läbivaatamise tulemusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Xeljanz sisaldab tofatsitiniibi, mis on kinaaside Janus kinaasi (JAK) perekonda kuuluv selektiivne inhibiitor. Tofatsitiniib on JAK1, JAK2 ja JAK3 inhibiitor. See on suukaudne haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim. JAK1 ja JAK3 inhibeerimine nõrgendab interleukiinide (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) ja I/II tüüpi interferoonide signaaliülekannet, mille tulemuseks on immuunvastuse ja põletikureaktsiooni moduleerimine. ELis anti 21. märtsil 2017 Xeljanzile müügiluba reumatoidartriidi ravimiseks. 2018. aasta juunis kiideti see heaks psoriaatilise artriidi (PsA) ravimiseks ja 2018. aasta juulis ka haavandilise koliidi (UC) ravimiseks. ELis on tofatsitiniib registreeritud 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletina. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi korral on soovitatav annus 5 mg kaks korda ööpäevas ja haavandilise koliidi korral on soovitatav annus 10 mg kaks korda ööpäevas esimese 8 nädala jooksul ja seejärel 5 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidele, kes ei saavuta piisavat ravitulemust 8. nädalaks, võib algannust (10 mg kaks korda ööpäevas) pikendada veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), misjärel antakse säilitusannust 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi

induktsioonravi tuleb lõpetada kõigil patsientidel, kellel ei ole 16. nädalaks ilmnenud positiivseid ravitulemusi. Mõnede patsientide, näiteks nende puhul, kellel on eelnevalt ebaõnnestunud ravi kasvaja nekroosifaktori antagonistiga, tuleb kaaluda säilitusannuse 10 mg kaks korda ööpäevas andmist, et säilitada positiivne ravitulemus. Patsientidele, kelle ravivastus väheneb 5 mg tofatsitiniibi saamisel kaks korda ööpäevas, võib olla kasulik suurendada tofatsitiniibi annust, st anda 10 mg kaks korda ööpäevas.

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega reumatoidartriidiga patsientidel tehtud uuringu A3921133 esialgsetest tulemustest on ilmne, et kopsuemboolia risk on 10 mg tofatsitiniibi kasutamisel kaks korda ööpäevas 6 korda suurem kui TNF inhibiitori (TNFi) korral. Seda toetavad Kaplan-Meieri kõverad, mis näitavad, et võrreldes TNF inhibiitoriga on kaks korda ööpäevas 10 mg tofatsitiniibi kasutamise korral kopsuemboolia risk päeva jooksul ühtlaselt suurem. Samasugune annuse ja vastuse suhe oli süvaveenitromboosi (DVT) riski korral, kusjuures suurim risk oli kaks korda ööpäevas 10 mg tofatsitiniibi saamise korral. Samuti oli võrreldes TNF inhibiitoriga suurem arteriaalsete trombootiliste häirete ja surma risk (kardiovaskulaarsed ja kõik põhjused) kaks korda ööpäevas 10 mg saamise korral. Arteriaalsete trombootiliste häirete ja surma riskid ei suurenenud kaks korda ööpäevas 5 mg saanud rühmas. võrreldes TNF inhibiitoriga.

Need tulemused on kooskõlas muude kliiniliste uuringutega, mis on näidanud, et kaks korda ööpäevas 10 mg tofatsitiniibi saamise korral on trombootiliste häirete (eriti kopsuemboolia) risk suurem kui kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saamise korral. Seda suurenenud riski on täheldatud reumatoidartriidiga patsientidel, kellel on suurenenud kardiovaskulaarsete häirete risk (reumatoidartriidi P123LTE alarühma analüüs), ning seda näitavad ka kopsuemboolia juhtumid, mis esinesid haavandilise koliidiga patsientidel, kes said säilitusraviks 10 mg kaks korda ööpäevas (8 nädala möödudes).

Mõistlik on järeldada, et tofatsitiniibi ja trombootiliste häirete (sealhulgas kopsuemboolia) (annussõltuv) suhe muutub nähtavamaks patsientidel, kellel on juba suurem risk haigestuda kardiovaskulaarsetesse haigustesse, lisaks nende autoimmuunhaigusele, mille ravimiseks tofatsitiniib on näidustatud. Trombootiliste häirete mehhaanilise toimimise selgituse puudumise tõttu ei saa välistada tofatsitiniibi trombogeenset toimet.

Suuremaks peetakse mitte ainult kopsuemboolia, vaid ka süvaveenitromboosi riski. Selle aluseks on kardiovaskulaarsete riskifaktoritega reumatoidartriidiga patsientidel tehtud uuringu A3921133 tulemused, kus täheldati annusest sõltuvalt rohkem kopsuemboolia ja süvaveenitromboosi juhtumeid. Samuti tuleb arvestada asjaolu, et kopsuemboolia on tavaliselt vaagnas või jalgades esinenud süvaveenitromboosi järglane, samas kui sarnaselt uuringule võib kopsuemboolia sümptomeid esineda üldjuhul süvaveenitromboosist kolm korda sagedamini (Heit 2015¹).

Lisaks viitavad muude kliiniliste uuringute andmed sellele, et kopsuemboolia esinemissagedus² oli annuse 10 mg kaks korda ööpäevas korral kõige suurem haavandilise koliidiga patsientide seas (0,25 [0,07–0,64]) ning neile järgnesid reumatoidartriidiga patsiendid (0,13 [0,08–0,21]), psoriaasiga (PsO) patsiendid (0,09 [0,04–0,19]) ja psoriaatilise artriidiga (PsA) patsiendid (0 [0,0–0,58]).

Annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud haavandilise koliidiga patsientide suuremat kopsuemboolia esinemissagedust ei saa täielikult seletada selle patsiendipopulatsiooni suurema kopsuemboolia taustariskiga, kuna annusega 5 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel on see esinemissagedus väiksem. Ka reumatoidartriidiga patsientide seas täheldati annusega 5 mg ravitud

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.

patsientidel väiksemat esinemissagedust kui annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel, kuigi nende tulemuste erinevus on väga väike. Kopsuemboolia annuse ja vastuse suhtele viitab ka kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientide koondatud uuringute andmebaasi analüüs. Isegi suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientidel on kopsuemboolia esinemissagedus suurem, kui annus on 10 mg kaks korda ööpäevas võrreldes 5 mg-ga kaks korda ööpäevas. Need tulemused viitavad võimalikule annuse ja vastuse suhtele, mis nõuab põhjalikumat hindamist.

Erinevate näidustuste ja annustamisskeemide riskide hindamiseks on vaja koguda lisaandmeid. Siiski ei saa välistada kopsuemboolia suurt riski, mis ilmnas reumatoidartriidiga patsientide uuringust seoses 10 mg tofatsitiniibi manustamisega kaks korda ööpäevas, ka haavandilise koliidi patsientidel, keda ravitakse samuti annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ning kellel on suur risk haigestuda kopsuembooliasse.

Praegu kättesaadava teabe põhjal seostatakse tofatsitiniibi annussõltuva kopsuemboolia riskiga. Uuringu A3921133 vahetulemuste põhjal on see risk märkimisväärne patsientidel, kes saavad 10 mg kaks korda ööpäevas. Kopsuemboolia on raske, eluohtlik sümptom ning Xeljanzi kasulikkuse ja riski positiivne suhe sõltub sellest, kui tõhusalt seda riski välditakse. Praegu puuduvad meetmed, mis võimaldaksid minimeerida kopsuemboolia riski patsientidel, kes saavad 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja kellel on suurem risk haigestuda kopsuembooliasse. Seepärast soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, arvestades juhtumi riski ja raskust, ajutisi meetmeid tofatsitiniibi kasutamise piiramiseks patsientidel, kellele on määratud annus 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, kuni andmed on täielikult läbi vaadatud. Patsientidele on lubatud tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas ainult juhul, kui neil puuduvad kopsuemboolia riskitegurid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust seoses Xeljanzi ravimiohutuse järelevalve andmetega, eelkõige vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 116 sätestatud alustel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi uuringu A3921133 kättesaadavad andmed kopsuemboolia ja üldise suremuse suurenenud riski kohta kardiovaskulaarsete riskifaktoritega reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist erinevust kopsuemboolia esinemises, kui raviks kasutati tofatsitiniibi annust 10 mg kaks korda ööpäevas, võrreldes aktiivse TNF inhibiitori kontrollrühmaga. Kopsuemboolia üldine esinemissagedus oli rühmas, keda raviti tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas, 6 korda kõrgem võrreldes rühmaga, kes said TNF inhibiitorit, ja ligikaudu 3 korda kõrgem kui tofatsitiniibi saavatel patsientidel tofatsitiniibi programmi muudes uuringutes. Rühmas, keda raviti annusega 10 mg kaks korda ööpäevas, täheldati ka üldsuremuse suurenemist;
- sellist suurt riski arvestades on ravimiohutuse riskihindamise komitee seetõttu seisukohal, et kuni põhjaliku läbivaatuse lõpuleviimiseni on asjakohane piirata patsientide arvu, keda ravitakse annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja kellel on teadaolevad kopsuemboolia riskitegurid. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajutiste meetmetena muuta ravimiteavet, et vastunäidustada 10 mg tofatsitiniibi kasutamine kaks korda ööpäevas patsientidel, kellel on teadaolevad kopsuemboolia riskitegurid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee lisas hoiatused kopsuemboolia riski kohta ka ravimiteabesse.

Seda arvestades on komitee arvamusel, et Xeljanzi (tofatsitiniibi) kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt soodne, tingimusel et ravimiteabes esitatakse kokkulepitud esialgsed muudatused. Seetõttu soovitab komitee muuta Xeljanzi (tofatsitiniib) müügiloa tingimusi.