

Prilog IV
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ispitivanje A3921 133 otvoreno je ispitivanje u tijeku kojim se ocjenjuje sigurnost tofacitiniba od 5 mg koji se primjenjuje dvaput dnevno i tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s inhibitorom čimbenika nekroze tumora (TNFi) u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Ispitivanje je obaveza proizašla nakon odobrenja kojim se želi ocijeniti rizik od kardiovaskularnih epizoda nakon primjene tofacitiniba u bolesnika od 50 godina i starijih koji imaju barem još jedan čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti, npr. pušenje, visoki tlak, visoku razinu kolesterola, šećernu bolest, prethodni srčani udar, obiteljsku povijest ishemijske bolesti srca, ekstraartikularni reumatoidni artritis. Svi bolesnici pristupili su ispitivanju uz primjenu stabilnih doza pozadinskog metotreksata.

Dana 12. veljače 2019. nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH) obavijestio je Agenciju da je u ispitivanju A3921133 zabilježen povećan rizik od plućne embolije i veća ukupna stopa smrtnosti. U tom kliničkom ispitivanju ukupna pojava plućne embolije bila je za 5,96 puta veća kod primjene tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s inhibitorom TNF te približno 3 puta veća u usporedbi s primjenom tofacitiniba u drugim ispitivanjima u cijelom programu za ocjenu tofacitiniba.

Pomoću podataka primljenih od MAH-a, Agencija je počela s procjenom povećanog rizika od plućne embolije i ukupne smrtnosti bolesnika s čimbenicima rizika od kardiovaskularnih bolesti koji se od reumatoidnog artritisa liječe tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno i mogućeg učinka na odobrenje za stavljanje u promet za lijek Xeljanz. Krajem ožujka 2019. objavljena je izravna komunikacija za zdravstvene djelatnike kako bi bili upoznati s podacima iz ispitivanja A3921133 povezanim s navedenim rizicima.

Budući da su novi podatci vrlo ozbiljni i da je moguće da tofacitinib ima trombogeni učinak, prethodno navedene nalaze treba dodatno istražiti. Potrebno je ocijeniti njihov učinak, kao i učinak događaja s rizikom od tromboze, posebno plućne embolije i duboke venske tromboze, na omjer koristi i rizika lijeka u odobrenim indikacijama i dozama.

Temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, Europska komisija je 15. svibnja 2019. zatražila mišljenje Agencije o tome treba li odobrenje za stavljanje lijeka Xeljanz u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili povući.

Osim toga, Europska komisija zatražila je da Agencija što je prije moguće iznese svoje mišljenje o potrebi uvođenja privremenih mjera kako bi se zajamčila sigurna i učinkovita primjena ovog lijeka.

Sadašnja se preporuka odnosi samo na privremenu mjeru koju preporučuje PRAC za lijek Xeljanz na temelju trenutačno dostupnih preliminarnih podataka. Tim privremenim mjerama ne dovodi se u pitanje ishod pregleda na temelju postupka iz članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koji je u tijeku.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Xeljanz sadrži tofacitinib koji je selektivni inhibitor Janus kinaze (JAK). Tofacitinib je JAK inhibitor (janus kinaza) 1, 2 i 3. To je oralni lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD). Inhibicija kinaze JAK1 i JAK3 slabi signalizaciju interleukina (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) i interferona tipa I/II, što uzrokuje modulaciju imunskog i upalnog odgovora. Lijek Xeljanz dobio je odobrenje za stavljanje u promet u EU-u 21. ožujka 2017. za liječenje reumatoidnog artritisa. U lipnju 2018. dobiva odobrenje za liječenje psorijatičnog artritisa, a u srpnju 2018. dobiva i odobrenje za liječenje ulceroznog kolitisa. Tofacitinib je u EU-u registriran kao filmom obložena tableta od 5 i 10 mg. Preporučena doza za reumatoidni artritis i psorijatični artritis je 5 mg dvaput dnevno, a za ulcerozni kolitis 10 mg dvaput dnevno prvih 8 tjedana, a nakon toga 5 mg dvaput dnevno. Za bolesnike koji do 8. tjedna ne pokažu odgovarajuće rezultate terapije, početnu dozu od 10 mg dvaput dnevno moguće je produžiti na dodatnih 8 tjedana

(ukupno 16 tjedana), nakon čega slijedi doza od 5 mg za održavanje. Početnu terapiju tofacitinibom moguće je prekinuti u bolesnika u kojih se rezultati terapije ne pokažu do 16. tjedna. Za neke bolesnike kod kojih primjerice prethodna terapija antagonistima faktora nekroze tumora nije djelovala, potrebno je razmotriti nastavak terapije s dozom od 10 mg dvaput dnevno radi održavanja rezultata terapije. Bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na terapiju održavanja tofacitinibom od 5 mg dvaput dnevno mogu imati koristi od povećanja doze na 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno.

Na temelju preliminarnih rezultata ispitivanja A3921133, u bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika koji imaju reumatoidni artritis zabilježeno je da primjena tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno povećava rizik od plućne embolije za 6 puta u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (TNFi). Taj rezultat podržavaju krivulje Kaplan i Meiera te pokazuju da primjena lijeka tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno dovodi do stalno povećanog rizika od plućne embolije u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a tijekom vremena. Zabilježen je i sličan trend odgovora na dozu, odnosno trend rizika od duboke venske tromboze, pri čemu je najveći rizik zabilježen pri primjeni tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno, kao i većeg rizika od arterijskih tromboza i smrti (kardiovaskularne bolesti i svi uzroci) pri primjeni tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a. Rizici od arterijske tromboze i smrti nisu se povećali u grupi koja je primala dozu od 5 mg dvaput dnevno u odnosu na grupu koja je primala TNFi.

Ti su nalazi dosljedni drugim kliničkim ispitivanjima u kojima je došlo do povećanog rizika od tromboze (posebno plućne embolije). Rizik je veći za dozu tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s dozom od 5 mg dvaput dnevno. Taj je povećani rizik primijećen u bolesnika s reumatoidnim artritismom koji imaju povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti (analiza podgrupe P123LTE s reumatoidnim artritismom), a potkrijepljen je pojavom plućne embolije u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali 10 mg dvaput dnevno kao terapiju održavanja (nakon 8 tjedana).

Smatra se razumnim da veza (ovisna o dozi) između tofacitiniba i pojave tromboze, uključujući plućnu emboliju, postaje sve izraženija u bolesnika koji već imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, uz autoimunu bolest koja je indikacija za tofacitinib. U nedostatku jasnog mehanističkog objašnjenja pojave tromboze, ne može se isključiti trombogeni učinak tofacitiniba.

Smatra se i da uz povećani rizik od plućne embolije, postoji i povećani rizik od duboke venske tromboze. Taj se nalaz temelji na rezultatima ispitivanja A3921133 u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa i imaju čimbenike rizika od kardiovaskularnih bolesti, pri čemu su zabilježena povećanja rizika od plućne embolije i duboke venske tromboze ovisnih o dozi. Temelji se i na tvrdnji da je plućna embolija obično nastavak duboke venske tromboze u zdjelici ili nogama. Slično ispitivanju, pojava plućne embolije obično se može odnositi na pojavu duboke venske tromboze (Heit 2015¹).

Nadalje, podatci iz drugih kliničkih ispitivanja pokazuju da je stopa incidencije (IR)² plućne embolije u grupi koja je primala 10 mg bila najviša u bolesnika s ulceroznim kolitisom (0,25 [0,07 – 0,64], pa u bolesnika s reumatoidnim artritismom (0,13 [0,08 – 0,21]), zatim u bolesnika s psorijazom (0,09 [0,04 – 0,19]) te naposljetku u bolesnika s psorijatičnim artritismom (0 [0,0 – 0,58]).

Veća stopa incidencije u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali 10 mg dvaput dnevno ne može se u potpunosti objasniti višim pozadinskim rizikom od plućne embolije u toj skupini bolesnika jer je stopa incidencije u bolesnika koji su primali 5 mg dvaput dnevno niža. Osim toga, niža stopa incidencije plućne embolije u bolesnika s reumatoidnim artritismom zabilježena je u grupi koja je primala 5 mg u usporedbi s grupom koja je primala 10 mg dvaput dnevno, iako je razlika dvaju stopa vrlo

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.

mala. Veza odgovora doze i pojave plućne embolije u obzir se uzima i u skupnoj analizi baze podataka ispitivanja povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti. Čak i u bolesnika s većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, stopa incidencije plućne embolije viša je u bolesnika koji su primali 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s onima koji su primali 5 mg dvaput dnevno. Ti nalazi ukazuju na moguću vezu odgovora doze, što zahtijeva dubinsku analizu.

Potrebne su dodatne informacije za procjenu rizika za različite indikacije i doziranja. Međutim, rizik od plućne embolije primijećen u ispitivanju reumatoidnog artritisa povezan s tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno ne može se isključiti kod bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su također primali 10 mg dvaput dnevno i imaju veliki rizik od pojave plućne embolije.

Na temelju trenutačno dostupnih informacija tofacitinib se povezuje s rizikom od plućne embolije ovisno o dozi. Prema privremenim rezultatima ispitivanja A3921133, taj je rizik značajan za bolesnike koji primaju 10 mg dvaput dnevno. Plućna embolija (PE) ozbiljna je bolest opasna za život. Pozitivan omjer koristi i rizika lijeka Xeljanz ovisi o mogućnosti učinkovitog sprječavanja rizika. Trenutačno ne postoje mjere za odgovarajuće smanjenje rizika od plućne embolije u bolesnika koji dvaput dnevno primaju 10 mg tofacitiniba i imaju veći rizik od razvoja plućne embolije. Stoga, uzimajući u obzir rizik i ozbiljnost bolesti, PRAC je preporučio privremene mjere za ograničavanje upotrebe tofacitiniba u bolesnika koji primjenjuju 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno dok traje temeljit pregled podataka. Bolesnici mogu primjenjivati 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno samo ako nemaju čimbenike rizika od plućne embolije.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji za lijek Xeljanz, posebno u pogledu potrebe donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004, uzimajući u obzir osnove utvrđene u članku 116. Direktive 2001/83/EZ.
- PRAC je ocijenio podatke iz ispitivanja A3921133 o povećanju rizika od plućne embolije i ukupne stope smrtnosti u bolesnika s čimbenicima rizika od kardiovaskularnih bolesti koji primaju tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno (BID) za liječenje reumatoidnog artritisa.
- PRAC je zaključio da je primijećena statistički i klinički značajna razlika u pojavljivanju plućne embolije pri primjeni tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s aktivnom kontrolom inhibitora TNF- α . Ukupna pojava plućne embolije bila je 6 puta veća u kod primjene tofacitiniba 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s inhibitorom TNF te približno 3 puta veća u usporedbi s primjenom tofacitiniba u drugim ispitivanjima u cijelom programu za ocjenu tofacitiniba. Također je zabilježeno povećanje smrtnosti od svih uzroka pri primjeni doze od 10 mg dvaput dnevno.
- Uzimajući u obzir ozbiljan rizik, PRAC smatra da bi broj bolesnika s poznatim čimbenicima rizika od plućne embolije koji primaju lijek tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno trebalo ograničiti dok se ne dovrši temeljita procjena. Stoga PRAC kao privremenu mjeru preporučuje izmjenu informacija o lijeku kako bi se navela kontraindikacija primjene lijeka tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika od plućne embolije. PRAC je unio i dodatna upozorenja u vezi s rizikom od plućne embolije u informacijama o lijeku.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Xeljanz (tofacitinib) ostaje povoljan uz uvjet dogovorenih privremenih izmjena informacija o lijeku. Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Xeljanz (tofacitinib).