

IV. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A folyamatban lévő, nyílt jelölésű A3921133 klinikai vizsgálatban a naponta kétszer 5 mg tofacitinib és a naponta kétszer 10 mg tofacitinib biztonságosságát értékelik egy tumor nekrosis faktor gátlóval (etanercept vagy adalimumab) összehasonlítva rheumatoid arthritises (RA) betegeknel. A vizsgálat egy engedélyezés utáni kötelezettségvállalás, amelynek célja a tofacitinib alkalmazásával összefüggő cardiovascularis események kockázatának értékelése olyan, 50 éves vagy idősebb betegeknel, akiknel még legalább egy cardiovascularis kockázati tényező fennáll, például aktív dohányzás, magas vérnyomás, magas koleszterinszint, diabetes mellitus, szívroham a kórelőzményben, koszorúér-betegség vagy extraarticularis RA-betegség a családi előzményben. A vizsgálatba belépő összes beteg stabil dózisú metotrexát háttérterápiában részesült.

2019. február 12-én a forgalombahozatali engedély jogosultja arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget (EMA), hogy a pulmonalis embolia (PE) és az összmortalitás kockázatának növekedéséről számoltak be az A3921133 vizsgálatban. Ebben a klinikai vizsgálatban a PE teljes incidenciája 5,96-szor nagyobb volt a napi kétszer 10 mg tofacitinib vizsgálati karon, mint a TNF-gátló karon, és hozzávetőlegesen 3-szor nagyobb volt, mint a tofacitinib fejlesztési programja során végzett vizsgálatokban a tofacitinib esetén. Az adatbiztoság-ellenőrző testület (DSMB) az A3921133 vizsgálat módosítását és a napi kétszer 10 mg tofacitinib-kezelés felfüggesztését javasolta. Megjegyzendő, hogy az FDA ahhoz a feltételhez kötötte a vizsgálat folytatását, hogy a napi kétszer 10 mg tofacitinib-kezelésre besorolt alanyokat az alacsonyabb, napi kétszer 5 mg tofacitinib-kezelésre állítják át.

A forgalombahozatali engedély jogosultjától kapott tájékoztatást követően 2019. március végén az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást adtak ki a tagállamokban, amelyben tájékoztatták a felíró orvosokat az A3921133 vizsgálatban felmerült adatokról. Továbbá az EMA elkezdte vizsgálni a napi kétszer 10 mg tofacitinibbel kezelt betegeknel a PE és az összmortalitás kockázatának növekedését, valamint az ez által a Xeljanz forgalombahozatali engedélyére kifejtett, lehetséges hatást egy szignál eljárásban. A rendelkezésre álló, valamint a szignál eljárásban vizsgált adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tofacitinib a PE dóziszfüggő kockázatával társul.

A PE súlyosságának és a háttérben álló mechanizmussal kapcsolatos bizonytalanságok fényében a PRAC úgy határozott, hogy minden engedélyezett javallatban teljeskörűen meg kell vizsgálni ezen eredmények hatását a tofacitinib előny-kockázat profiljára, ami beterjesztést eredményezett. A kockázat súlyosságának tükrében a PRAC időszakos intézkedések bevezetését javasolta a felülvizsgálat idejére. 2019. május végén egy második, egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást adtak ki a gyógyszer felírói számára ezekről az időszakos intézkedésekről.

A Xeljanz tofacitinibet tartalmaz, amely a Janus-kinázoknak (JAK) nevezett kinázcsoport szelektív inhibitora. A tofacitinib JAK1, 2 és 3 inhibitor és az orális betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD) közé tartozik. A JAK1 és JAK3 gátlása gyengíti az interleukinok (IL2, 4, 7, 9, 15 és 21) és az I-es és II-es típusú interferonok jelátvitelét, ami az immunválasz és a gyulladásos válasz modulációját eredményezi.

A Xeljanz 2017. március 21-én kapott forgalombahozatali engedélyt az EU-ban a rheumatoid arthritis (RA) kezelésére. 2018 júniusában engedélyezték arthritis psoriatica (APs), 2018 júliusában pedig colitis ulcerosa (CU) kezelésére is.

Az EU-ban a tofacitinibet 5 mg-os és 10 mg-os filmtabletta formájában engedélyezték. Az ajánlott dózis RA és APs esetében naponta kétszer 5 mg, CU esetében pedig az ajánlott dózis az első 8 héten naponta kétszer 10 mg, majd naponta kétszer 5 mg. Azoknál a betegeknel, akiknel a 8. hétre nem alakul ki megfelelő terápiás hatás, a naponta kétszer 10 mg-os indukciós kezelés

további 8 hétre kiterjeszhető (ez összesen 16 hetet jelent), amelyet naponta kétszer 5 mg fenntartó adag követ. A tofacitinib indukciós kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a 16. hétig nem mutatható ki terápiás hatás. Néhány beteg esetében – például azoknál, akiknél korábban a tumor nekrosis faktor (TNF) antagonistá kezelés sikertelen volt – meg kell fontolni a naponta kétszer 10 mg-os dózis folytatását a fenntartó kezelés során is, hogy megmaradjon a terápiás hatás. Azoknál a betegeknél, akiknél a naponta kétszer 5 mg tofacitinib fenntartó kezelés alkalmazásakor csökken a válasz, előnyös lehet a tofacitinib dózisának naponta kétszer 10 mg-ra emelése.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A jóváhagyott javallatokban a Xeljanz hatásosságát korábban igazolták és a jelen eljárásban nem vonták kétségbe.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a tofacitinib növeli a vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis (MVT) vagy PE) kockázatát RA és APs betegeknél, különösen azoknál, akik naponta kétszer 10 mg tofacitinib-kezelésben részesülnek, valamint azoknál a betegeknél, akiknél a vénás thromboembolia, illetve a cardiovascularis események kockázati tényezői állnak fenn. A colitis ulcerosában szenvedő betegekre vonatkozó adatok – bár némileg korlátozott értékűek – nem jelezték a vénás thromboticus események (VTE) fokozott kockázatát egy olyan populációban, amelynél már eleve nagyobb a thromboticus események kockázata. Ugyanakkor a VTE kockázata látszólag magasabb a remisszióban lévő CU betegeknél. Mivel feltételezik, hogy a thromboticus események hatásmechanizmusa megegyezik, az RA vizsgálat (A3921133) eredményeit – némi körültekintés mellett – extrapolálni lehet az egyéb indikációkra is.

A mortalitást illetően (figyelembe véve a kezelés alatti időszakból és a 28 napos kezelés nélküli időszakból származó adatokat) az 1133. számú vizsgálat köztes elemzései az aktív kontroll TNF-gátló csoporthoz képest határérték szignifikáns, kétszeres növekedést jelez az alacsony tofacitinib adag esetén, illetve szignifikáns, háromszoros növekedést a magas dózis esetén. Ezt részben a tofacitinib alkalmazása esetén jelentkező fertőzések miatti magasabb mortalitás magyarázza. A cardialis eseményekkel kapcsolatos mortalitás a naponta kétszer 10 mg dózis esetén az aktív kontroll (TNF-gátló) hozzávetőleg duplája, ami nem magyarázható a PE események növekedésével. Az 5 mg-hoz képest a 10 mg esetén magasabb mortalitás nem figyelhető meg más vizsgálatokban.

Rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy bár a thromboticus események súlyosak és potenciálisan életveszélyesek, a dóziszfüggő kockázat kezelhető megfelelő kockázatminimalizáló intézkedések bevezetésével.

Az 1133. számú vizsgálatban a pulmonalis embolia kockázata átlagosan közepes volt az alacsonyabb, napi 5 mg dózis esetén (a 10 mg dózisú karral szemben), amely a standard dózis az arthritises javallatoknál (incidencia 0,27/100 beteg-év (95% CI 0,12-0,52), additív kockázat 1,8/1000 beteg-év). Megjegyzendő, hogy az RA betegeknél eleve magasabb a thromboticus események kockázata az általános populációhoz képest. Ugyanakkor a PE/MVT vonatkozásában egy vagy több kockázati tényező jelenléte esetén kimutatták, hogy a PE/MVT kockázata emelkedik a napi kétszer 5 mg tofacitinib esetén is az anti-TNF-kezeléshez képest.

Ezért PE/MVT vonatkozásában további kockázati tényezőkkel bíró betegeknél a tofacitinib-kezelést gondosan mérlegelni kell. Így a PRAC úgy ítélte meg, hogy hangsúlyozni kell az alkalmazási előírásban, hogy RA és APs esetén nem szabad túllépni a javasolt, napi kétszer 5 mg-os dózist.

Egy ad hoc ülésen a szakértőkkel folytatott konzultációt követően a PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy az időszakos ellenjavallat nem volt szükséges. Ehelyett a szakértők azon a véleményen voltak, hogy ismert VTE kockázati tényezők esetén is lehet tofacitinibbel kezelni a betegeket, amennyiben megfelelő kockázatcsökkentő intézkedéseket vezetnek be és a kezelőorvos egyéni, körültekintő megközelítést alkalmaz (beleértve az orális fogamzásgátlók és a VTE egyéb kockázati tényezőinek kerülését, ha lehetséges).

Az 1133. számú vizsgálat előzetes elemzéseiben megfigyelt mortalitásnövekedés szintén aggályokat vetett fel. Ugyanakkor a fokozott mortalitás nem mutatkozott meg az 1133. számú vizsgálaton kívül az RA kapcsán végzett többi, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatokban az 5 mg-os és a 10 mg-os dózis esetén. Azokban a vizsgálatokban megengedték a betegek számára, hogy dózist váltsanak, ezáltal a megfigyelt kontraszt/különbség kisebb. A folyamatban lévő engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatokban a kimenetelek között szerepel a mortalitás. Ezek a vizsgálatok idővel további információkkal szolgálhatnak az 5 mg tofacitinib mortalitásával kapcsolatosan az egyéb kezelésekhöz képest.

Az anti-TNF-kezeléssel összehasonlítva a halálozás leggyakoribb okai az 5 mg dózis esetén a súlyos fertőzések, a 10 mg dózis esetén pedig a cardiovascularis halálozás volt. Az alkalmazási előírásba egy kijelentést illesztettek be annak további hangsúlyozására, hogy a 10 mg-os adag nem alkalmazható RA és APs esetén.

Felkérték a forgalombahozatali engedély jogosultját annak vizsgálatára, hogy azonosíthatók-e a tofacitinib-kezelés alatt magasabb halálozási kockázatnak kitett betegek. Bár egyértelmű kockázati tényezőket nem lehetett azonosítani, a 65 év körüli és idősebb betegeknél a mortalitás kockázata magasabb. Ez a növekedés nagyobb mértékű volt a tofacitinib esetén, mint az anti-TNF-nél, és főként a súlyos fertőzéseknek tulajdonítható. Egy figyelmeztetést illesztettek az alkalmazási előírásba, amely hangsúlyozza, hogy 65 évesnél idősebb betegeknél csak akkor jöhet szóba a tofacitinib alkalmazása, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés, és ez alapján módosították az oktatóanyagokat is.

Ahogy fentebb említettük, bár a PE és a mortalitás kockázata nagyon komoly, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kockázat megfelelően kezelhető a thromboticus események fokozott kockázatáról a betegeknek szóló figyelmeztetések beillesztésével.

Colitis ulcerosa

A gyulladásgalambetegségben nem szenvedő, általános populációval összehasonlítva a gyulladásgalambetegség önmagában is körülbelül megduplázza a VTE kockázatát [relatív kockázat 2,20 (95% CI 1,83 – 2,65)]³. Ezenfelül a CU betegeknél a VTE jelentős morbiditással és mortalitással társul; a pulmonalis emboliából adódó halálozás magasabb IBD betegek esetén, mint az általános populációban^{1, 2}.

Az A3921094 és A3921095 vizsgálatokban a közepes vagy súlyos aktivitású CU-ban szenvedő betegeknél naponta kétszer 10 mg tofacitinib-kezelés esetén sem PE-t, sem pedig MVT-t nem figyeltek meg. Ugyanakkor a vénás thromboemboliás eseményeket, PE-t (n = 4 / 1157) és MVT-t (n = 1 / 1157) figyeltek meg napi kétszer 10 mg tofacitinibbel végzett, tartós (vagyis 217-1149 napos) kezelés esetén remisszióban lévő CU betegeknél. Minden beteg esetében egy vagy több kockázati tényező állt fenn cardiovascularis betegség tekintetében. A tofacitinibbel kezelt CU

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.

betegeknél megfigyelt VTE esetek korlátozott száma ellenére megjegyezték, hogy minden VTE eset a napi kétszer 10 mg tofacitinibbel végzett fenntartó kezelés alatt fordult elő, míg az azonos tofacitinib dózissal végzett indukciós kezelés során nem figyeltek meg VTE eseteket. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a betegség aktivitása releváns lehet a VTE kockázatának értékelésében a CU betegeknél. Gyulladáscsökkentő tulajdonságainak köszönhetően a tofacitinib csökkentheti a VTE abszolút kockázatát az aktív CU-ban szenvedő betegeknél. A remisszióban lévő CU betegeknél a gyulladás (csaknem teljes) hiánya miatt a tofacitinib gyulladásgátló tulajdonságai nem kompenzálják a gyógyszer thrombogén potenciálját. Ez megmagyarázná azt, hogy miért a remisszióban lévő CU betegek fenntartó tofacitinib-kezelése alatt figyelték meg az összes VTE esetet.

Az RA-val összehasonlítva a CU fenntartó tofacitinib-kezelése alatt a VTE kockázatával kapcsolatos, korlátozott adatok ellenére valószínű, hogy a tofacitinib növelheti a VTE kockázatát a CU betegeknél, ahogy azt az RA betegeknél már kimutatták, mivel nem valószínű, hogy a hatóanyag, a tofacitinib biztonságossági profilja önmagában jelentősen eltérő a különböző indikációkban. Ezért a fent említett figyelmeztetések ebben a javallatban is relevánsak.

Azon CU betegeknél, akiknél a VTE ismert kockázati tényezői állnak fenn (például túlsúly, előrehaladott életkor, VTE a kórelőzményben), a 10 mg tofacitinibbel végzett fenntartó kezelés nem javasolt, kivéve, ha alkalmas alternatív kezelés nem áll rendelkezésre. Ennek megfelelő figyelmeztetést illesztettek be a kísérőiratokba. A 10 mg-os dózissal történő, további kezelésnek a lehető legrövidebb ideig kell tartania ezeknél a betegeknél.

Összefoglalva, a rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé definitív következtetések levonását a VTE kockázatával kapcsolatosan a tofacitinibbel kezelt CU betegeknél a tofacitinibbel kezelt RA betegekhez képest. Ugyanakkor RA betegeknél a VTE és a súlyos fertőzések dóziszfüggő emelkedését mutatták ki a tofacitinib-kezelés alatt. Valószínű, hogy hasonló hatások fordulhatnak elő a CU betegeknél. Úgy tűnik, hogy a VTE tofacitinibhez társuló kockázata magasabb nem aktív, vagyis remisszióban lévő betegség esetén. Nem ismeretes, hogy az 1113. számú vizsgálatban az RA betegeknél a VTE kockázatával kapcsolatosan tett megfigyelések milyen mértékben extrapolálhatók a CU betegekre. Ennek ellenére a tofacitinib előny-kockázat profilja a CU kezelésében továbbra is pozitív. A VTE ismert kockázati tényezőivel rendelkező betegek esetében a tofacitinib-kezelést körültekintéssel kell alkalmazni a javallattól és a dózistól függetlenül. Ezenfelül a napi kétszeri 10 mg tofacitinib fenntartó kezelést a lehető legrövidebb időtartamra kell felírni az adott betegnél az előnyök és a kockázatok gondos mérlegelése alapján.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást a Xeljanz (tofacitinib) vonatkozásában.
- A PRAC megvizsgálta a betérjesztés során a vénás thromboembolia kockázatával és az össz mortalitással kapcsolatosan benyújtott adatok összességét, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott válaszokat, valamint egy ad hoc szakértői csoporttal történt konzultáció eredményét.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tofacitinib esetén megnövekszik a vénás thromboemboliás események (VTE) kockázata mind a mélyvénás thrombosis, mind pedig a pulmonalis embolia esetében, különösen a vénás thromboembolia tekintetében kockázati

tényezőkkel rendelkező betegeknél. A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a vénás thromboembolia kockázata dóziszfüggő.

- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy bár a colitis ulcerosában és arthritis psoriaticában szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottak, a rheumatoid arthritises betegekkal végzett A3921133 vizsgálat releváns az egyéb javallatokat illetően is.
- Az A3921133 vizsgálat köztes elemzései alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy potenciális kockázat áll fenn a megnövekedett mortalitást illetően. Ezt részben a tofacitinib alkalmazása esetén jelentkező, súlyos fertőzések miatti magasabb mortalitás magyarázza. Ez különösen nyilvánvaló volt 65 éves vagy idősebb betegeknél, így ezen betegeknél a tofacitinib alkalmazása csupán akkor jöhet szóba, ha megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre.
- Ezen kockázatok minimalizálása érdekében a PRAC figyelmeztetések beillesztését javasolta a kísérőiratokba a tofacitinibbel kezelt betegeknél a VTE megnövekedett kockázatával kapcsolatosan, különösen a VTE vonatkozásában ismert kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél. A PRAC továbbá azt javasolta, hogy VTE gyanúja esetén a tofacitinib-kezelést fel kell függeszteni.
- Ezenfelül a PRAC egy figyelmeztetést vezetett be, miszerint a napi kétszer 10 mg tofacitinib fenntartó kezelés nem javasolt olyan CU betegeknél, akik a VTE vonatkozásában ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek, kivéve, ha nincs megfelelő alternatív kezelés a számukra. Az adagolást szintén pontosították, különösen a CU betegek fenntartó kezelését.
- A PRAC az oktatóanyagok ennek megfelelő frissítését javasolta.
- A PRAC továbbá megállapodott az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásról, valamint az annak terjesztésére vonatkozó határidőkről.

A fentiek alapján a bizottság úgy ítélte meg, hogy a Xeljanz (tofacitinib) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megállapodás szerinti módosítása, illetve a további kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A bizottság ennek következtében a Xeljanz-ra (tofacitinib) vonatkozó forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.

A CHMP véleménye

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.