

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pētījums A3921133 ir vēl notiekošs atvērta tipa klīniskais pētījums, kurā tiek vērtēts tofacitiniba drošums, lietojot 5 mg divreiz dienā (DRD) un 10 mg DRD, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora inhibitoru (etanerceptu vai adalimumabu) pacientiem ar reimatoīdo artrītu (RA). Šis pētījums ir pēcreģistrācijas saistības ar nolūku izvērtēt kardiovaskulāro notikumu risku, lietojot tofacitinibu pacientiem vecumā no 50 gadiem, kuriem ir vismaz viens kardiovaskulārā riska papildu faktors, piemēram, smēķēšana, augsts asinsspiediens, augsts holesterīna līmenis, cukura diabēts, sirdslēkme anamnēzē, iedzimta koronārā sirds slimība ģimenes anamnēzē vai ārpuslocītavu RA slimība. Visi pacienti uzsāka pētījumu ar stabilām metotreksāta pamata devām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) 2019. gada 12. februārī informēja Eiropas zāļu aģentūru (EMA), ka pētījumā A3921133 ir ziņots par paaugstinātu plaušu embolijas (PE) un vispārējās mirstības risku. Šajā klīniskajā pētījumā PE kopējā sastopamība pacientiem, kuri divas reizes dienā saņēma 10 mg tofacitiniba, bija 5,96 reizes augstāka salīdzinājumā ar pacientiem TNF inhibitora grupā un apmēram 3 reizes augstāka nekā pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu citos pētījumos tofacitiniba izstrādes programmas ietvaros. Datu aizsardzības pārraudzības padome (DAPP) ieteica pārveidot pētījumu A3921133, lai tajā pārtrauktu ārstēšanu ar tofacitiniba 10 mg devu DRD. Jānorāda, ka ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (FDA) atļāva pētījumu turpināt ar nosacījumu, ka pacientiem, kuri saņēma 10 mg devu DRD, deva tiks samazināta līdz 5 mg DRD.

Pēc RAĪ sniegtās informācijas saņemšanas 2019. gada marta beigās ES dalībvalstīs tika izplatīts tiešais paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (DHPC), lai zāļu parakstītājus informētu par pētījumā A3921133 iegūtajiem datiem. Pēc tam EMA signāla procedūrā sāka vērtēt paaugstināto PE un vispārējās mirstības risku pacientiem, kurus ārstēja ar tofacitiniba 10 mg devu divreiz dienā, un tā potenciālo ietekmi uz *Xeljanz* reģistrācijas atļauju. Pamatojoties uz informāciju, kas bija pieejama un tika izvērtēta signāla procedūrā, PRAC secināja, ka tofacitinibs ir saistīts ar devatkarīgu PE risku.

Ņemot vērā PE nopietnību un neskaidrības par pamatā esošo mehānismu, PRAC nolēma, ka ir pilnībā jāizvērtē šo konstatējumu ietekme uz tofacitiniba ieguvuma un riska attiecību visās apstiprinātajās indikācijās un devās, tāpēc tika paziņots par pārvērtēšanas procedūru. Tā kā risks ir nopietns, PRAC ieteica ieviest pagaidu pasākumus, kamēr notiek pārvērtēšana. Otrs DHPC tika izplatīts 2019. gada maija beigās, lai informētu zāļu parakstītājus par šiem pagaidu pasākumiem.

Xeljanz satur tofacitinibu, kas ir selektīvs kināžu grupas Janus kināzes (JAK) inhibitors. Tofacitinibs ir JAK 1, 2 un 3 inhibitors un ir klasificēts kā iekšķīgi lietojamas slimību modificējošas pretreimatiska zāles (DMARD). JAK1 un JAK3 inhibīcija nomāc interleikīnu (IL2, 4, 7, 9, 15 un 21) un I/II tipa interferonu signālu pārvadi, izraisot imūnās un iekaisuma reakcijas modulāciju.

Eiropas Savienībā *Xeljanz* reģistrācijas apliecība tika izsniegta 2017. gada 21. martā reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai. Šīs zāles 2018. gada jūnijā tika apstiprinātas psoriātiska artrīta (PsA) ārstēšanai un 2018. gada jūlijā — arī čūlainā kolīta (ČK) ārstēšanai.

Eiropas Savienībā tofacitinibs ir reģistrēts kā 5 un 10 mg apvalkotās tabletes. Ieteicamā deva RA un PsA ārstēšanai ir 5 mg divreiz dienā, savukārt ieteicamā deva ČK ārstēšanai ir 10 mg divreiz dienā pirmās 8 nedēļas un pēc tam — 5 mg divreiz dienā. Pacientiem, kuriem līdz 8. nedēļai nav panākts pietiekams terapeitiskais ieguvums, indukcijas terapiju ar devu 10 mg divreiz dienā var pagarināt par vēl 8 nedēļām (kopā 16 nedēļas), kam seko uzturošā terapija ar devu 5 mg divreiz dienā. Tofacitiniba indukcijas terapija ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem līdz 16. nedēļai nav novērojams nekāds terapeitiskais ieguvums. Dažiem pacientiem, piemēram, tiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga audzēja nekrozes faktora (TNF) antagonistu terapija, uzturošās terapijas laikā jāapsver 10 mg devas turpināšana divreiz dienā, lai saglabātu terapeitisko ieguvumu. Pacientiem,

kuriem uzturošās terapijas laikā samazinās atbildes reakcija uz tofacitinibu devā 5 mg divreiz dienā, ir iespējams uzlabojums, palielinot tofacitiniba devu uz 10 mg divreiz dienā.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Xeljanz efektivitāte dažādās apstiprinātajās indikācijās ir noteikta iepriekš un šajā procedūrā netiek vērtēta.

Pieejamie dati liecina, ka tofacitinibs paaugstina vēnu trombembolijas (DVT un PE) risku pacientiem ar RA un PsA, it īpaši pacientiem, kurus ārstē ar tofacitiniba 10 mg devu DRD, un īpaši pacientiem ar vēnu trombembolijas riska faktoriem, kā arī kardiovaskulāro notikumu riska faktoriem. Lai gan dati par pacientiem ar ČK ir zināmā mērā ierobežoti, tie nenorāda uz paaugstinātu VTE risku šajā pacientu populācijā, kurai jau sākotnēji raksturīgs paaugstināts trombotisko notikumu risks. Taču šķiet, ka VTE risks ir augstāks pacientiem ar ČK remisiju. Tā kā tiek pieņemts, ka trombotiskajiem notikumiem ir kopējs darbības mehānisms, RA pētījumā (A3921133) iegūtos rezultātus var ekstrapolēt uz citām indikācijām, bet tas jādara ar zināmu piesardzību.

Attiecībā uz mirstību (ņemot vērā datus par zāļu lietošanas periodu un 28 dienu periodu, kad zāles nelieto) pētījuma 1133 starpposma analīzes liecina par daļēji nozīmīgu divkāršu mirstības pieaugumu pacientiem, kuri saņēma zemu tofacitiniba devu, un nozīmīgu trīskāršu mirstības pieaugumu pacientiem, kuri saņēma augsto devu, salīdzinot ar aktīvo kontrolgrupu, kas saņēma TNFi. To daļēji ietekmēja augstāks infekciju izraisītais mirstības rādītājs tofacitiniba grupā. Kardioloģisku notikumu izraisītās mirstības rādītājs ar 10 mg devu DRD bija apmēram divreiz augstāks nekā aktīvajā kontrolgrupā (TNFi), un to nevar skaidrot ar PE notikumu pieaugumu. Augstāks mirstības rādītājs, lietojot 10 mg devu salīdzinājumā ar 5 mg devu, nav novērots citos pētījumos.

Reimatoīdais artrīts un psoriātiskais artrīts

PRAC secināja, ka no devas atkarīgo trombotisko notikumu risku, kaut arī tas ir nopietns un potenciāli bīstams dzīvībai, var kontrolēt, ieviešot atbilstošus riska mazināšanas pasākumus.

Pētījumā 1133 plaušu embolijas riska apmērs bija vidēji mērens pacientiem, kuri saņēma zemu 5 mg devu DRD (pretstatā 10 mg devas grupai), kas ir standarta deva artrīta indikācijām (sastopamības biežums 0,27 uz 100 pacientgadiem (95 % TI 0,12–0,52), papildu risks 1,8/1000 PG). Jānorāda, ka RA pacientiem jau ir augstāks trombotisko notikumu risks nekā vispārējai populācijai. Taču pierādījumi liecina, ka, pastāvot vienam vai vairākiem PE/DVT riska faktoriem, PE/DVT risks, lietojot tofacitinibu 5 mg devu DRD, arī ir augstāks nekā ar TNF inhibitoriem.

Tāpēc ir rūpīgi jāizvērtē, vai veikt ārstēšanu ar tofacitinibu pacientiem, kuriem ir vēl citi PE/DVT riska faktori. *PRAC* tādēļ uzskatīja, ka zāļu aprakstā jāuzsver, ka RA un PsA gadījumā nevajadzētu pārsniegt ieteicamo devu 5 mg DRD. Pēc apspriešanās ar ekspertiem *ad hoc* sanāksmē *PRAC* arī secināja, ka pagaidu kontrindikāciju noteikšana netiek uzskatīta par nepieciešamu. Eksperti tā vietā atzina, ka pacientus ar zināmiem VTE riska faktoriem varētu ārstēt ar tofacitinibu, ja tiek īstenoti atbilstoši riska mazināšanas pasākumi un ārstējošais ārsts ievēro individuālu piesardzīgu pieeju (tostarp jāizvairās no perorālu kontracepcijas līdzekļu lietošanas un citiem VTE riska faktoriem, kad iespējams).

Bažas rada arī novērotais mirstības pieaugums pētījuma 1133 sākotnējās analīzēs. Tomēr paaugstināts mirstības rādītājs nav atspoguļots citos RA ilgtermiņa pagarinājuma pētījumos ar

5 mg un 10 mg devu (ne pētījumā 1133). Pacienti bija atļauts mainīt devas šajos pētījumos, tāpēc novērotais kontrasts/atšķirība ir mazāka. Mirstība ir iekļauta kā viens no iznākumiem esošajos vēl notiekošajos *PASS* pētījumos, kur pēc kāda laika varētu iegūt plašāku informāciju par mirstību saistībā ar tofacitiniba 5 mg devu, salīdzinot ar citiem ārstēšanas līdzekļiem.

Visbiežākie nāves iemesli 5 mg devas grupā, salīdzinot ar TNF inhibitora grupu, bija nopietnas infekcijas, bet 10 mg devas grupā – kardiovaskulāri notikumi. Zāļu aprakstā ir iekļauts paziņojums, lai papildus uzsvērtu, ka 10 mg devu nevajadzētu lietot RA un PsA ārstēšanai.

RAī tika lūgts izvērtēt, vai var noteikt, kuriem pacientiem būs paaugstināts nāves risks tofacitiniba terapijas laikā. Lai gan nevarēja noteikt skaidrus riska faktoros, pacientiem vecumā ap 65 gadiem un vecākiem ir paaugstināts mirstības risks. Šis pieaugums tofacitiniba gadījumā bija augstāks nekā TNF inhibitoram, un tas galvenokārt ir saistīts ar nopietnām infekcijām. Zāļu aprakstā ir iekļauts brīdinājums, kur uzsvērts, ka pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, tofacitiniba lietošanu vajadzētu apsvērt tikai tad, ja nav pieejama neviena piemērota alternatīva ārstēšanas iespēja, un attiecīgi tika grozīti izglītojošie materiāli.

Kā minēts iepriekš, lai gan PE un mirstības risku uzskata par ļoti nopietnu, *PRAC* secināja, ka risku var atbilstoši kontrolēt, iekļaujot brīdinājumus pacientiem ar paaugstinātu trombotisko notikumu risku.

Čūlainais kolīts

Iekaisīgo zarnu slimība (IZS) pati par sevi ir saistīta ar apmēram divreiz lielāku VTE risku (relatīvais risks 2,20 (95 % TI 1,83–2,65)) nekā vispārējā populācijā bez iekaisīgo zarnu slimības³. Turklāt ČK pacientiem VTE ir saistīta ar ievērojamu saslimstību un mirstību, un IZS pacientiem plaušu embolijas izraisīto nāves gadījumu skaits ir augstāks nekā vispārējā populācijā^{1, 2}.

Pacientiem ar vidēji vai ļoti aktīvu ČK nenovēroja ne PE, ne DVT pēc tofacitiniba indukcijas terapijas ar 10 mg devu DRD pētījumos A3921094 un A3921095. Taču tika novēroti vēnu trombembolijas notikumi PE (n= 4 no 1157) un DVT (n= 1 no 1157) pēc ilgākas ārstēšanas (t. i., no 217 līdz 1149 dienām) ar tofacitiniba 10 mg devu DRD ČK pacientiem remisijas stadijā. Visiem attiecīgajiem pacientiem bija viens vai vairāki kardiovaskulāro slimību riska faktori. Lai gan ar tofacitinibu ārstētiem ČK pacientiem novērots ierobežots VTE gadījumu skaits, jāņem vērā, ka visi VTE gadījumi notika tofacitiniba uzturošās terapijas laikā ar tofacitiniba devu 10 mg DRD, savukārt indukcijas terapijā ar tādu pašu tofacitiniba devu nebija neviena VTE gadījuma. Šie rezultāti liecina, ka slimības aktivitāte var būt nozīmīgs aspekts, vērtējot VTE risku ČK pacientiem. Tofacitinibs var samazināt absolūto VTE risku pacientiem ar aktīvu ČK, jo šai vielai piemīt pretiekaisuma īpašības. Tā kā ČK pacientiem remisijas stadijā (gandrīz) nav iekaisuma, tofacitiniba pretiekaisuma iedarbība nekompensēs tā trombogēno potenciālu. Tas varētu izskaidrot, kāpēc visi VTE gadījumi tika novēroti tofacitiniba uzturošās terapijas laikā ČK pacientiem remisijas stadijā.

Kaut gan salīdzinošie dati par ČK un RA pacientiem draudošo VTE risku tofacitiniba uzturošās terapijas laikā ir ierobežoti, ir ticams, ka tofacitinibs var paaugstināt VTE risku ČK pacientiem, kā novērots RA pacientiem, jo pašas aktīvās vielas tofacitiniba drošuma profils dažādās indikācijās,

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.

visticamāk, nevarētu būtiski atšķirties. Tāpēc iepriekš minētie brīdinājumi attiecas arī uz šo indikāciju.

No pacientiem ar paaugstinātu vēnu trombembolijas notikumu risku (piemēram, aptaukošanās, liela vecuma, agrāka VTE dēļ) uzturošā terapija ar tofacitiniba 10 mg devu nav ieteicama ČK pacientiem, kuriem ir zināmi VTE riska faktori, izņemot gadījumā, ja nav pieejama neviena piemērota alternatīva terapijas iespēja. Zāļu informācijā ir iekļauts attiecīgs brīdinājums. Šo pacientu turpmākajai ārstēšanai ar 10 mg devu jābūt pēc iespējas īsākai.

Kopumā pieejamie dati neļauj izdarīt galīgos secinājumus par VTE risku ar tofacitinibu ārstētiem ČK pacientiem, salīdzinot ar RA pacientiem, kurus ārstē ar tofacitinibu. Tomēr RA pacientiem pēc ārstēšanas ar tofacitinibu tika novērots no devas atkarīgs VTE un nopietnu infekciju pieaugums. Ir ticams, ka ietekme uz ČK pacientiem varētu būt līdzīga. Šķiet, ka ar tofacitinibu saistītais VTE risks ir augstāks pacientiem bez aktīvas slimības, proti, kad slimība ir remisijā. Nav zināms, kādā mērā pētījumā 1113 gūtos novērojumus par RA pacientiem raksturīgo VTE risku var ekstrapolēt uz ČK pacientiem. Tomēr tofacitiniba ieguvuma un riska attiecība ČK ārstēšanā joprojām paliek pozitīva. Neatkarīgi no indikācijas un devas pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem ārstēšanu ar tofacitinibu vajadzētu veikt piesardzīgi. Turklāt uzturošo terapiju ar tofacitiniba 10 mg devu DRD vajadzētu parakstīt uz pēc iespējas īsāku laiku, pamatojoties uz rūpīgu ieguvumu un riska izvērtējumu konkrētajam pacientam.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par *Xeljanz* (tofacitinibu).
- *PRAC* izskatīja visus datus, kas iesniegti pārskatīšanas procedūras laikā saistībā ar vēnu trombembolijas un vispārējās mirstības risku, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstiski iesniegtās atbildes, kā arī iznākumu konsultācijām *ad hoc* ekspertu grupas sanāksmē.
- *PRAC* secināja, ka tofacitinibs ir saistīts ar paaugstinātu vēnu trombembolijas notikumu (VTE) risku, gan dziļo vēnu trombozi, gan arī plaušu emboliju, it īpaši pacientiem ar vēnu trombembolijas riska faktoriem. Turklāt *PRAC* secināja, ka vēnu trombembolijas notikumu risks ir atkarīgs no devas.
- *PRAC* secināja, ka, lai gan dati par čūlainā kolīta un psoriātiska artrīta pacientiem ir ierobežoti, rezultāti no pētījuma A3921133 ar reimatoīdā artrīta pacientiem attiecas arī uz citām indikācijām.
- Pamatojoties uz pētījuma A3921133 starpposma analīzēm, *PRAC* arī secināja, ka pastāv potenciāls paaugstinātas mirstības risks. To daļēji ietekmē augstāks nopietno infekciju izraisītas mirstības rādītājs tofacitiniba grupā. Tas bija īpaši vērojams pacientiem no 65 gadu vecuma un vecākiem, tāpēc tofacitiniba lietošanu šādiem pacientiem vajadzētu apsvērt tikai tad, ja nav pieejama neviena piemērota alternatīva ārstēšanas iespēja.
- Lai mazinātu šos riskus, *PRAC* iesaka zāļu informācijā iekļaut brīdinājumus par paaugstinātu VTE risku, kas novērots ar tofacitinibu ārstētiem pacientiem, it īpaši pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem. *PRAC* arī ieteica pārtraukt pacienta ārstēšanu ar tofacitinibu, ja ir aizdomas par VTE.

- Turklāt *PRAC* noteica brīdinājumu, ka uzturošā terapija ar tofacitiniba 10 mg devu divreiz dienā nav ieteicama ČK pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, izņemot gadījumā, ja nav pieejama neviena piemērota alternatīva ārstēšanas iespēja. Ir pievienots arī īpašs paskaidrojums par uzturošās terapijas devām ČK pacientiem.
- *PRAC* iesaka attiecīgi atjaunināt izglītojošos materiālus.
- *PRAC* arī vienojās par tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem, kā arī par tā izplatīšanas grafiku.

Saistībā ar iepriekšminēto komiteja uzskata, ka *Xeljanz* (tofacitiniba) ieguvuma un riska attiecība saglabājas pozitīva ar nosacījumu, ka tiek ieviesti noteiktie grozījumi zāļu informācijā, kā arī tiek īstenoti papildu riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Xeljanz* (tofacitiniba) reģistrācijas apliecības noteikumos.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.