

Pielikums IV
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pētījums A3921 133 ir notiekošs atvērta tipa pētījums, kurā tiek vērtēts tofacitiniba, lietojot 5 mg divas reizes dienā (DRD) un 10 mg DRD, drošums, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora inhibitoru (TNFi) 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 sirds slimība ģimenes anamnēzē, ārpuslocītavu RA slimība. Visi pacienti uzsāka pētījumu ar stabilām pamata metotreksāta devām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) 2019. gada 12. februārī informēja Aģentūru, ka pētījumā A3921133 ir ziņots par paaugstinātu plaušu embolijas (PE) un vispārējās mirstības risku. Šajā klīniskajā pētījumā PE vispārējā sastopamība pacientiem, kuri divas reizes dienā saņēma 10 mg tofacitiniba, bija 5,96 reizes augstāka salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma TNF inhibitoru, un apmēram 3 reizes augstāka nekā pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu citos pētījumos tofacitiniba programmas ietvaros.

Pēc informācijas saņemšanas no RAĪ Aģentūra sāka izvērtēt paaugstināto PE un vispārējās mirstības risku pacientiem ar kardiovaskulārajiem riska faktoriem, kuriem tiek ārstēts reimatoīdais artrīts, lietojot 10 mg tofacitiniba divas reizes dienā, un tā iespējamo ietekmi uz *Xeljanz* reģistrācijas apliecību. 2019. gada marta beigās veselības aprūpes speciālistiem tika nosūtīti tiešie paziņojumi, lai informētu zāļu izrakstītājus par pētījumā A3921133 iegūtajiem datiem, kas saistīti ar šiem riskiem.

Nemot vērā jauniegūto datu būtiskumu un tofacitiniba iespējamo trombogēno iedarbību, iepriekš minētajiem konstatējumiem nepieciešami tālāki pētījumi. Ir jānovērtē to ietekme, kā arī trombotisku notikumu, jo īpaši PE un dziļo vēnu trombozes, ietekme uz zāļu ieguvuma un riska attiecību atļautajās indikācijās un devās.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2019. gada 15. maijā lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par *Xeljanz* reģistrācijas apliecības saglabāšanu, grozīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Turklāt EK vēlējās pēc iespējas drīzāk saņemt aģentūras atzinumu par to, vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai garantētu drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu.

Pašreizējais ieteikums attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, ko PRAC ir ieteikusi attiecībā uz *Xeljanz*, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem provizoriskajiem datiem. Šie pagaidu pasākumi neietekmē pašlaik saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Xeljanz satur tofacitinibu, kas ir selektīvs kināžu grupas Janus kināzes (JAK) inhibitors. Tofacitinibs ir JAK (Janus kināze) 1, 2 un 3 inhibitors. Tas ir perorāli lietojams SMPL (slimību modificējošs pretreimatisma līdzeklis). JAK1 un JAK3 inhibīcija nomāc starpleikīnu (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) un I/II tipa interferonu signālu pārvadi, izraisot imūnās un iekaisuma reakcijas modulāciju. Eiropas Savienībā *Xeljanz* tirdzniecības atļauja tika piešķirta 2017. gada 21. martā reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai. 2018. gada jūnijā šīs zāles 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 apvalkota tablete. Ieteicamā deva RA un PsA ārstēšanai ir 5 mg divreiz dienā, savukārt ieteicamā deva ČK ārstēšanai ir 10 mg divreiz dienā 8 nedēļas un pēc tam — 5 mg divreiz dienā. Pacientiem, kas līdz

8. nedēļai nesasniedz pietiekamus terapeitiskos ieguvumus, sākumterapiju 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. Ārstēšana ar tofacitinibu ir jāpārtrauc jebkuram pacientam, kuram līdz 16. nedēļai nav novērojami nekādi terapeitiskie ieguvumi. Dažiem pacientiem, piemēram, tiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga audzēja nekrozes faktora 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.

No sākotnējiem pētījuma A3921133 rezultātiem RA pacientiem ar kardiovaskulāriem (KV) riska faktoriem ir redzams, ka, lietojot tofacitinibu 10 mg DRD, PE risks ir 6 reizes augstāks, salīdzinot ar TNF inhibitoru (TNFi) grupu. To apstiprina Kaplana-Meijera līknes, kas liecina, ka, lietojot tofacitinibu 10 mg DRD, PE risks ir pastāvīgi paaugstināts, salīdzinot ar TNFi laika gaitā. Tika novērota arī līdzīga atbildes reakcija attiecībā uz dziļo vēnu trombozes (DVT) risku ar visaugstāko risku, lietojot tofacitinibu devā 10 mg DRD, un augstāku arteriālu trombotisko notikumu un nāves risku (KV un visi iemesli), lietojot 10 mg DRD, salīdzinājumā ar TNFi. Arteriālo trombotisko notikumu un nāves risks nebija palielināts pacientiem, kas lietoja 5 mg DRD, salīdzinot ar TNFi.

Šie konstatējumi atbilst citiem klīniskajiem pētījumiem, kuros novērots, ka trombotisku notikumu risks (īpaši PE), lietojot 10 mg DRD, ir paaugstināts, salīdzinot ar 5 mg DRD. Šo paaugstināto risku novēroja RA pacientiem ar paaugstinātu KV traucējumu risku (RA P123LTE apakšgrupas analīze), un uz to norāda arī PE gadījumi, kas radās pacientiem ar ČK, uzturošajā terapijā (pēc 8 nedēļām) lietojot 10 mg DRD.

Tiek uzskatīts par pamatotu, ka (no devas atkarīga) saistība starp tofacitinibu un trombotiskiem notikumiem, tostarp PE, kļūst izteiktāka pacientiem, kuriem jau ir paaugstināts KV slimības risks papildus autoimūnajai slimībai, kas ir tofacitiniba indikācija. Tā kā nav precīza trombotisko notikumu mehānisma izskaidrojuma, nevar izslēgt tofacitiniba trombogēno iedarbību.

Tiek uzskatīts, ka pastāv ne tikai paaugstināts PE, bet arī DVT risks. Šis pieņēmums ir balstīts uz pētījuma A39221133 rezultātiem RA pacientiem ar KV riska faktoriem, kur tika novērots no devas atkarīgs PE un DVT pieaugums. Tas balstīts arī uz apsvērumu, ka PE parasti izraisa DVT iegurnī vai kājās, taču līdzīgi kā pētījumā PE izpausmes var būt trīs reizes biežāk nekā DVT (Heit 2015¹).

Turklāt citu klīnisko pētījumu dati liecina, ka visaugstākā PE sastopamība,² lietojot 10 mg DRD, bija pacientiem ar ČK (0,25 [0,7–0,64]), tad pacientiem, kuriem ārstē RA (0,13 [0,08–0,21]), pacientiem ar psoriāzi (PsO) (0,09 [0,04–0,19]) un pacientiem ar PsA (0 [0,0–0,58]).

Biežāku PE sastopamību pacientiem ar ČK, kuri saņem 10 mg DRD, nevar pilnībā skaidrot ar augstāku PE risku šajā pacientu grupā, jo sastopamība pacientiem, kas saņem 5 mg DRD, ir zemāka. Tāpat arī pacientiem ar RA tika novērota zemāka PE sastopamība grupā, kas saņēma 5 mg, salīdzinot ar grupu, kas saņēma 10 mg DRD, lai gan šeit atšķirība ir ļoti neliela. Atbildes reakciju uz PE gadījumā lietojamo zāļu devu analīze tiek uzskatīta par piemērotu arī attiecībā uz KV slimību apvienotajām datu bāzēm. Pat pacientiem ar augstāku KV risku PE sastopamība ir biežāka tiem pacientiem, kuri saņem 10 mg, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņem 5 mg DRD. Šie konstatējumi norāda uz iespējamu atbildes reakciju saistību, kam nepieciešams dziļāks izvērtējums.

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.

Lai novērtētu dažādu indikāciju un dozēšanas shēmu risku, nepieciešama papildu informācija. Tomēr augsto PE risku, kas tika novērots RA pētījumā un tika saistīts ar 10 mg tofacitiniba devu divreiz dienā, nevar izslēgt ČK pacientiem, kuri arī saņem 10 mg divreiz dienā un kuriem ir augsts PE attīstības risks.

Pamatojoties uz pašreiz pieejamo informāciju, tofacitinibs tiek saistīts ar no devas atkarīgu plaušu embolijas risku. Pamatojoties uz pētījuma A3921133 pagaidu rezultātiem, šis risks ir nozīmīgs tiem pacientiem, kuri saņem 10 mg divas reizes dienā. Plaušu embolija (PE) ir nopietns, dzīvībai bīstams stāvoklis, un pozitīva *Xeljanz* ieguvuma un riska attiecība ir atkarīga no spējas efektīvi novērst šo risku. Pašlaik nav veikti pasākumi, lai pienācīgi samazinātu PE risku pacientiem, kuri saņem 10 mg tofacitiniba divas reizes dienā un kuriem ir augstāks PE attīstības risks. Tādēļ, ņemot vērā risku un notikuma nopietnību, PRAC ieteica pagaidu pasākumus, lai ierobežotu tofacitiniba lietošanu pacientiem, kuri ir piemēroti terapijai ar 10 mg tofacitiniba divas reizes dienā, kamēr notiek pilnīga datu pārskatīšana. Pacienti var saņemt 10 mg tofacitiniba divas reizes dienā tikai tad, ja viņiem nav PE riska faktoru.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izskatīja saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu ierosināto procedūru, kas izriet no *Xeljanz* farmakovigilances datiem, jo īpaši attiecībā uz vajadzību veikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu, ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EK 116. pantā sniegto pamatojumu.
- PRAC pārskatīja pieejamos pētījuma A3921133 datus par paaugstināto plaušu embolijas un vispārējās mirstības risku pacientiem ar kardiovaskulārajiem riska faktoriem, kuriem tika ārstēts reimatoīdais artrīts, lietojot tofacitinibu devā 10 mg divreiz dienā (DRD).
- PRAC nolēma, ka ir novērota statistiski un klīniski nozīmīga plaušu embolijas sastopamības atšķirība starp pacientu grupu, kas saņēma 10 mg tofacitiniba DRD, un kontroles grupu, kas saņēma aktīvo TNF inhibitoru. Vispārējā plaušu embolijas sastopamība pacientiem, kuri saņēma 10 mg tofacitiniba divreiz dienā, bija 6 reizes augstāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma TNF inhibitoru, un apmēram 3 reizes augstāka nekā pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu citos pētījumos tofacitiniba programmas ietvaros. Tāpat grupā, kas saņēma 10 mg DRD, tikai novērots dažādu iemeslu izraisītais mirstības pieaugums.
- Tāpēc, ņemot vērā šo nopietno risku, PRAC uzskata, ka līdz rūpīgas pārbaudes pabeigšanai ir lietderīgi ierobežot to pacientu skaitu, kuriem ir zināmi plaušu embolijas riska faktori un kuri saņem 10 mg tofacitiniba DRD. Tādēļ PRAC kā pagaidu pasākumus ieteica veikt izmaiņas zāļu aprakstā, norādot, ka tofacitiniba lietošana devā 10 mg divreiz dienā ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir zināmi plaušu embolijas riska faktori. Tāpat PRAC ieviesa zāļu aprakstā brīdinājumus par plaušu embolijas risku.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka *Xeljanz* (tofacitiniba) riska un ieguvumu attiecība joprojām ir labvēlīga, ja zāļu aprakstā tiek veikti saskaņotie pagaidu grozījumi. Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Xeljanz* (tofacitiniba) reģistrācijas apliecības noteikumos.