

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Badanie A3921133 to trwające badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę (b.i.d.) i tofacytynibu w dawce 10 mg b.i.d. w porównaniu z inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (etanerceptem albo adalimumabem) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jest to badanie prowadzone w ramach zobowiązania podjętego po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczącego oceny ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych na skutek stosowania tofacytynibu u pacjentów w wieku co najmniej 50 lat, u których obecny jest się co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, np. palenie tytoniu, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, wysokie stężenie cholesterolu we krwi, cukrzyca, zawał serca w wywiadzie, choroba niedokrwienna serca w wywiadzie rodzinnym, RZS z objawami pozastawowymi. W momencie przystąpienia do badania wszyscy pacjenci stosowali terapię podstawową metotreksatem w stałych dawkach.

W dniu 12 lutego 2019 r. podmiot odpowiedzialny (MAH) poinformował Europejską Agencję Leków (EMA), że w badaniu A3921133 zgłoszono zwiększenie ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej (PE) i śmiertelności ogólnej. W tym badaniu klinicznym całkowita zapadalność na zatorowość płucną była 5,96-krotnie wyższa w grupie leczenia tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą leczenia inhibitorem TNF oraz około 3-krotnie wyższa niż w przypadku stosowania tofacytynibu w innych badaniach prowadzonych w ramach programu rozwoju tofacytynibu. Komitet monitorujący dane (DSMB) zalecił modyfikację badania A3921133 w celu przerwania leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg b.i.d. Należy zauważyć, że FDA zezwoliła na kontynuację badania pod warunkiem, że uczestnicy przydzieleni do grupy otrzymującej dawkę 10 mg b.i.d. przejdą na niższą dawkę, tj. 5 mg b.i.d.

Po otrzymaniu informacji od MAH pod koniec marca 2019 r. w państwach członkowskich rozprawiono bezpośrednie pismo do pracowników służby zdrowia (DHPC), mające na celu poinformowanie lekarzy przepisujących lek o danych uzyskanych w badaniu A3921133. Ponadto w ramach procedury sygnałowej EMA rozpoczęła ocenę podwyższonego ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej i śmiertelności ogólnej u pacjentów leczonych tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę i potencjalnego wpływu tych czynników na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Xeljanz. Na podstawie dostępnych informacji i oceny w ramach procedury sygnałowej PRAC stwierdził, że w przypadku tofacytynibu występuje zależne od dawki ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej.

Ze względu na poważny charakter zatorowości płucnej i brak pewności co do wywołującego ją mechanizmu PRAC zdecydował, że odkrycia te mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania tofacytynibu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, a dawki powinny zostać poddane kompleksowej ocenie, zakończonej zawiadomieniem o wszczęciu procedury arbitrażowej. Ze względu na poważny charakter zagrożeń PRAC zalecił zastosowanie środków tymczasowych w czasie trwania oceny. Na koniec maja 2019 r. rozprawiono drugie DHPC, informujące lekarzy przepisujących lek o takich środkach tymczasowych.

Xeljanz zawiera tofacytynib, który jest selektywnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). Tofacytynib jest inhibitorem JAK1, JAK2 i JAK3, klasyfikowanym jako doustny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (DMARD). Zahamowanie aktywności JAK1 i JAK3 powoduje osłabienie transmisji na szlakach sygnałowych związanych z interleukinami (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) i interferonami typu I/II, co prowadzi do modulacji odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

W dniu 21 marca 2017 r. przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Xeljanz w UE z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

(RZS). W czerwcu 2018 r. produkt ten został dopuszczony do stosowania w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), a także wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

W UE tofacytynib jest zarejestrowany w postaci tabletek powlekanych po 5 i 10 mg. Zalecana dawka w RZS i ŁZS to 5 mg dwa razy na dobę, a w przypadku WZJG — 10 mg dwa razy na dobę przez pierwszych 8 tygodni, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów, u których przed upływem 8 tygodni nie uda się uzyskać dostatecznej korzyści terapeutycznej, można wydłużyć podawanie dawki indukcyjnej 10 mg dwa razy na dobę przez 8 dodatkowych tygodni (łącznie 16 tygodni), a następnie podawać lek w dawce podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego przed upływem 16 tygodni nie można będzie wykazać żadnych korzyści terapeutycznych. W przypadku niektórych pacjentów, np. u osób, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie antagonistą czynnika martwicy nowotworów (TNF), należy rozważyć dalszą terapię podtrzymującą dawką 10 mg dwa razy na dobę w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. U pacjentów, u których dojdzie do osłabienia odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem podawanym w dawce 5 mg dwa razy na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki tofacytynibu do 10 mg dwa razy na dobę.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

W niniejszej procedurze nie podważa się wcześniej wykazanej skuteczności produktu leczniczego Xeljanz w zarejestrowanych wskazaniach.

Dostępne dane wskazują, że tofacytynib zwiększa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich — DVT — i PE) u pacjentów z RZS i ŁZS, zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg b.i.d. i pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), a także czynników ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W przypadku pacjentów z WZJG dane, choć do pewnego stopnia ograniczone, nie potwierdzają zwiększonego ryzyka występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji, w której stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych w punkcie wyjściowym. Jednakże ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wydaje się być wyższe u pacjentów z WZJG w remisji. Zakłada się, że mechanizm odpowiadający za występowanie incydentów zakrzepowych jest taki sam, dlatego dane z badania RZS (A3921133) można, przy zachowaniu pewnego stopnia ostrożności, ekstrapolować na inne wskazania.

W odniesieniu do śmiertelności (z uwzględnieniem danych z okresu przyjmowania leku i 28 dni po zakończeniu przyjmowania leku) analizy pośrednie w badaniu 1133 wskazują na występowanie granicznie istotnego 2-krotnego wzrostu dla tofacytynibu w niższej dawce i istotnego 3-krotnego wzrostu dla wyższej dawki w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie TNFi. Wartości dla tofacytynibu po części wynikają z wyższego wskaźnika śmiertelności na skutek zakażeń. Wskaźniki śmiertelności z powodu incydentów sercowych były niemal dwukrotnie wyższe dla dawki 10 mg b.i.d. w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (TNFi), a wynik ten nie może być wyjaśniony przez wzrost częstości występowania zatorowości płucnej. Wyższe wskaźniki śmiertelności dla dawki 10 mg, w porównaniu z dawką 5 mg, nie były wyraźne w innych badaniach.

Reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczykowe zapalenie stawów

PRAC stwierdził, że choć występuje poważne i potencjalnie zagrażające życiu, zależne od dawki ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych, to można mu przeciwdziałać, wdrażając odpowiednie środki minimalizacji ryzyka.

W badaniu 1133 stopień ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej był przeciętnie umiarkowany dla niższej dawki 5 mg b.i.d. (w porównaniu z grupą dawkowania 10 mg), będącej standardową dawką wskazaną w przypadku zapalenia stawów (zapadalność 0,27 na 100 pacjento-lat, 95% CI wynoszący 0,12–0,52, ryzyko addytywne 1,8/1000 pacjento-lat). Należy pamiętać, że pacjenci z RZS są populacją i tak narażoną, w porównaniu z populacją ogólną, na ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych. Jednakże w przypadku występowania jednego lub większej liczby czynników ryzyka DVT i PE istnieją przesłanki, że ryzyko wystąpienia PE/DVT jest także podwyższone w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg b.i.d. w porównaniu z przeciwciałem przeciwko TNF.

W związku z tym należy dokładnie rozważyć włączenie leczenia tofacytynibem u pacjentów z występującymi innymi czynnikami ryzyka PE/DVT. Dlatego też PRAC uważa, że w ChPL należy podkreślić, że w przypadku RZS i ŁZS nie należy przekraczać zalecanej dawki 5 mg b.i.d. Po konsultacji z ekspertami na spotkaniu ad hoc PRAC stwierdził, że tymczasowe przeciwwskazania nie są niezbędne. Eksperti wyrazili opinię, że pacjenci z czynnikami ryzyka VTE mogą być dalej leczeni tofacytynibem pod warunkiem zastosowania odpowiednich środków zmniejszających ryzyko i indywidualnego, ostrożnego podejścia przez lekarza prowadzącego (w tym unikania doustnych środków antykoncepcyjnych i innych czynników ryzyka VTE, jeśli to tylko możliwe).

Niepokojąca jest też zwiększona śmiertelność, zaobserwowana we wstępnych analizach badania 1133. Taka zwiększona śmiertelność nie była jednak obserwowana w innych długoterminowych rozszerzeniach badań (innych niż badanie 1133) dotyczących RZS i dawek 5 mg i 10 mg. W badaniach tych dopuszczona była zmiana dawki u pacjentów, a w związku z tym obserwowany kontrast/ różnica jest mniejsza. Śmiertelność została wymieniona jako punkt końcowy prowadzonych obecnie badań PASS, które w przyszłości mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat śmiertelności dla tofacytynibu w dawce 5 mg w porównaniu z innymi terapiami.

Najczęściej występującymi przyczynami zgonu w przypadku dawki 5 mg, w porównaniu z leczeniem przeciwciałem przeciwko TNF, były poważne zakażenia, a w przypadku dawki 10 mg — zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do ChPL dodano zapis mający na celu podkreślenie, że dawki 10 mg nie należy stosować w przypadku RZS i ŁZS.

MAH dokona oceny możliwości identyfikacji pacjentów, u których występuje podwyższone ryzyko zgonu w trakcie leczenia tofacytynibem. Choć nie można zidentyfikować jednoznacznych czynników ryzyka, to w przypadku pacjentów w wieku ok. 65 i więcej lat ryzyko zgonu jest większe. Takie zwiększenie ryzyka było wyraźniejsze dla tofacytynibu w porównaniu z przeciwciałem przeciwko TNF i było związane głównie z występowaniem poważnych zakażeń. W ChPL zawarto ostrzeżenie, że leczenie tofacytynibem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat należy rozważyć tylko w przypadku niedostępności odpowiedniej innej terapii. Dokonano też właściwych zmian w materiałach edukacyjnych.

Jak opisano powyżej, choć ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej i śmiertelności uznano za bardzo poważne, PRAC stwierdził, że aby właściwie przeciwdziałać ryzyku dodane będą ostrzeżenia skierowane do pacjentów z podwyższonym ryzykiem występowania incydentów zakrzepowych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Samo zachorowanie na chorobę zapalną jelit związane jest z około dwukrotnym zwiększeniem ryzyka (ryzyko względne 2,20, 95% CI wynoszący 1,83–2,65) wystąpienia VTE w porównaniu z populacją ogólną, bez choroby zapalnej jelit³. Ponadto VTE u pacjentów z WZJG wiąże się ze znacznym współczynnikiem zachorowalności i śmiertelności, przy czym zgony z powodu

zatorowości płucnej występują u pacjentów z chorobą zapalną jelit częściej niż w populacji ogólnej^{1, 2}.

Po zastosowaniu leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg b.i.d. w badaniach A3921094 i A3921095 z udziałem pacjentów z umiarkowaną albo ciężką, aktywną postacią WZJG, nie zaobserwowano występowania PE ani DVT. Jednak w przypadku pacjentów z WZJG w remisji leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg b.i.d. podczas długotrwałego leczenia (tj. 217–1149 dni) zaobserwowano występowanie incydentów zakrzepowo-zatorowych: PE (n = 4 na 1157) i DVT (n = 1 na 1157). U pacjentów z takimi incydentami występował co najmniej jeden inny czynnik ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego. Pomimo niewielkiej liczby zaobserwowanych przypadków VTE u pacjentów z WZJG leczonych tofacytynibem zauważono, że wszystkie przypadki VTE wystąpiły w czasie leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 10 mg b.i.d., podczas gdy w trakcie leczenia indukującego tofacytynibem w tej samej dawce nie zaobserwowano przypadków VTE. Wyniki te wskazują, że aktywność choroby może być istotnym czynnikiem w ocenie ryzyka wystąpienia VTE u pacjentów z WZJG. Tofacytynib może zmniejszać bezwzględne ryzyko wystąpienia VTE u pacjentów z aktywną postacią WZJG dzięki jego działaniu przeciwzapalnemu. Ze względu na (prawie) całkowity brak stanu zapalnego u pacjentów z WZJG w remisji właściwości przeciwzapalne tofacytynibu nie kompensują jego potencjału trombotycznego. Wyjaśniałoby to fakt występowania wszystkich przypadków VTE podczas leczenia podtrzymującego tofacytynibem w WZJG w remisji.

Choć dane na temat ryzyka wystąpienia VTE podczas leczenia podtrzymującego tofacytynibem w WZJG są ograniczone w porównaniu z danymi dla RZS, to wiarygodne jest założenie, że tofacytynib może zwiększać ryzyko VTE u pacjentów z WZJG tak samo, jak w przypadku pacjentów z RZS, ponieważ mało prawdopodobne jest, by profil bezpieczeństwa dla substancji czynnej tofacytynib znacznie różnił się między różnymi wskazaniami. Dlatego opisane powyżej ostrzeżenia mają zastosowanie również dla tego wskazania.

W przypadku pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia epizodów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (np. ze względu na otyłość, zaawansowany wiek, VTE w wywiadzie) nie zaleca się leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 10 mg u pacjentów z WZJG i potwierdzonym występowaniem czynników ryzyka VTE, chyba że nie jest dostępna odpowiednia inna terapia. W druku informacyjnym zawarto odpowiednie ostrzeżenie. Dalsze leczenie takich pacjentów dawką 10 mg powinno być prowadzone możliwe jak najkrócej.

Podsumowując, dostępne dane nie pozwalają na postawienie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka wystąpienia VTE u pacjentów z WZJG leczonych tofacytynibem — w odróżnieniu od pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem. W przypadku pacjentów z RZS wykazano jednak występowanie w czasie leczenia tofacytynibem zależnego od dawki zwiększenia częstości występowania VTE i poważnych zakażeń. Uzasadnione jest więc założenie, że podobne działania mogą wystąpić u pacjentów z WZJG. Związane z tofacytynibem ryzyko wystąpienia VTE wydaje się być wyższe u pacjentów z nieaktywną postacią choroby, tj. z chorobą w remisji. Nie wiadomo, w jakim zakresie obserwacje dotyczące ryzyka VTE u pacjentów z RZS z badania 1113 można ekstrapolować na pacjentów z WZJG. Niezależnie od tego stosunek korzyści do ryzyka dla tofacytynibu stosowanego w leczeniu WZJG pozostaje pozytywny. U pacjentów z potwierdzonymi

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.

czynnikami ryzyka VTE leczenie tofacytynibem należy stosować ostrożnie, niezależnie od wskazania i dawki. Ponadto leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 10 mg b.i.d. powinno być przepisywane na możliwie najkrótszy czas, przy ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla danego pacjenta.

Powody zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004,
- PRAC uwzględnił całość danych przedłożonych w ramach arbitrażu dotyczących ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i śmiertelności ogólnej, w tym odpowiedzi przekazane na piśmie przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także wyniki konsultacji po spotkaniu ad hoc z grupą ekspertów,
- PRAC stwierdził, że leczenie tofacytynibem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych (VTE) — zarówno zakrzepicy żył głębokich, jak i zatorowości płucnej — zwłaszcza w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych żył, PRAC stwierdził ponadto, że ryzyko wystąpienia epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych zależy od dawki,
- PRAC stwierdził, że pomimo dostępności ograniczonych danych dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i łuszczykowym zapaleniem stawów, wyniki badania A3921133 z udziałem pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów mają zastosowanie także dla innych wskazań,
- na podstawie analiz pośrednich w badaniu A3921133 PRAC stwierdził też, że występuje potencjalne ryzyko zwiększonej śmiertelności. Wniosek ten wynikał po części z wyższego współczynnika śmiertelności na skutek poważnych zakażeń w przypadku stosowania tofacytynibu. Był on zwłaszcza widoczny w przypadku pacjentów w wieku 65 i więcej lat i w związku z tym leczenie tofacytynibem należy rozważyć w przypadku tych pacjentów tylko, jeśli nie jest dostępne odpowiednie inne leczenie,
- w celu minimalizacji opisanego ryzyka PRAC zalecił dodanie do druku informacyjnego ostrzeżeń dotyczących zwiększonego ryzyka VTE obserwowanego u pacjentów przyjmujących tofacytynib, zwłaszcza u pacjentów z potwierdzonymi czynnikami ryzyka wystąpienia VTE. PRAC zalecił też przerwanie leczenia tofacytynibem u pacjentów z podejrzeniem VTE,
- ponadto PRAC wydał ostrzeżenie, że nie zaleca się leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z WZJG i potwierdzonym występowaniem czynników ryzyka VTE, chyba że nie jest dostępna odpowiednia inna terapia. Dodano też objaśnienia dotyczące dawkowania, zwłaszcza dotyczące leczenia podtrzymującego u pacjentów z WZJG,
- PRAC zalecił dokonanie odpowiednich aktualizacji materiałów edukacyjnych,
- PRAC ustalił też treść bezpośredniego pisma do pracowników służby zdrowia i terminy jego dystrybucji.

W świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb) pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian do druku informacyjnego i zastosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Xeljanz (tofacetynyb).

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.