

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Štúdia A3921133 je prebiehajúca otvorená klinická štúdia, v ktorej sa hodnotí bezpečnosť tofacitinibu v dávke 5 mg dvakrát denne (BID) a tofacitinibu v dávke 10 mg BID v porovnaní s inhibítorom faktora nádorovej nekrózy (etanercept alebo adalimumab) u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA). Táto štúdia je záväzkom po uvedení lieku na trh a jej cieľom je posúdiť riziko kardiovaskulárnych udalostí spojených s tofacitinibom u pacientov vo veku 50 rokov a starších, ktorí majú aspoň jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, napr. v súčasnosti fajčia, majú vysoký krvný tlak, vysokú hladinu cholesterolu, diabetes mellitus, srdcový infarkt v anamnéze, ischemickú chorobu srdca v rodinnej anamnéze a extraartikulárnu reumatoidnú artritídu. Všetci pacienti vstúpili do štúdie počas užívania stabilných dávok základného metotrexátu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh 12. februára 2019 informoval Európsku agentúru pre lieky (EMA), že v štúdii A3921133 bolo hlásené zvýšené riziko pľúcnej embólie a celkovej úmrtnosti. V tomto klinickom skúšaní bol celkový výskyt pľúcnej embólie 5,96-násobne vyšší v skupine užívajúcej tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne ako v skupine užívajúcej inhibitor TNF a približne 3-násobne vyšší ako pri užívaní tofacitinibu v iných štúdiách v rámci programu vývoja tofacitinibu. Rada pre monitorovanie údajov a bezpečnosti odporučila zmeniť štúdiu A3921133 s cieľom zastaviť liečbu tofacitinibom v dávke 10 mg BID. Úrad pre potraviny a lieky podmienil ďalšie skúšky tým, že pacientom, ktorým bola podávaná dávka 10 mg BID, bola znížená dávka na 5 mg BID.

Na základe informácií získaných od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa koncom marca 2019 v členských štátoch rozposlalo priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) s cieľom informovať predpisujúce osoby o údajoch vyplývajúcich zo štúdie A3921133. Agentúra EMA ďalej začala hodnotiť zvýšené riziko pľúcnej embólie a celkovú úmrtnosť u pacientov liečených 10 mg tofacitinibu dvakrát denne a jeho potenciálny vplyv na povolenie na uvedenie lieku Xeljanz na trh v rámci signálneho postupu. Na základe informácií dostupných a vyhodnotených počas signálneho postupu dospel výbor PRAC k záveru, že tofacitinib je spojený s rizikom pľúcnej embólie, ktoré závisí od dávky.

Vzhľadom na závažnosť pľúcnej embólie a neistotu týkajúcu sa základného mechanizmu výbor PRAC rozhodol, že vplyv týchto zistení na pomer prínosu a rizika tofacitinibu vo všetkých povolených indikáciách a dávkach by sa mal v plnom rozsahu vyhodnotiť, čo by malo viesť k oznámeniu o predložení podnetu. Vzhľadom na závažnosť rizika výbor PRAC odporučil počas prebiehajúceho preskúmania zaviesť predbežné opatrenia. Koncom mája 2019 bolo rozoslané druhé priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom s cieľom informovať predpisujúce osoby o týchto predbežných opatreniach.

Liek Xeljanz obsahuje tofacitinib, selektívny inhibitor Janusových kináz (JAK) zo skupiny kináz. Tofacitinib je inhibitor JAK 1, 2 a 3 a je klasifikovaný ako antireumatický liek modifikujúci ochorenie ústnej dutiny (DMARD). Inhibícia JAK1 a JAK3 znižuje signalizáciu interleukínov (IL2, 4, 7, 9, 15 a 21) a interferónov I./II. typu, čo vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede.

V EÚ bolo pre liek Xeljanz vydané povolenie na uvedenie na trh 21. marca 2017 na liečbu reumatoidnej artritídy (RA). V júni 2018 bol liek schválený na liečbu psoriatickej artritídy (PsA) a v júli 2018 bol schválený aj na liečbu ulceróznej kolitídy (UC).

V EÚ je tofacitinib povolený ako 5 mg a 10 mg filmom obalená tableta. Odporúčaná dávka na RA a PsA je 5 mg dvakrát denne a na UC je odporúčaná dávka 10 mg dvakrát denne počas prvých 8 týždňov a potom dávka 5 mg dvakrát denne. V prípade pacientov, u ktorých sa nepozoroval primeraný terapeutický prínos do 8. týždňa, sa indukčná dávka 10 mg dvakrát denne môže

predĺžiť na ďalších 8 týždňov (spolu 16 týždňov) a potom nasleduje dávka 5 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu. Indukčnú liečbu tofacitinibom je potrebné prerušiť u každého pacienta, ktorý nevykazuje dôkazy terapeutického prínosu do 16. týždňa. V prípade niektorých pacientov, napríklad tých, u ktorých predchádzajúca liečba antagonistom faktora nádorovej nekrózy (TNF) nebola úspešná, by sa malo zvážiť pokračovanie dávkou 10 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu s cieľom udržať terapeutický prínos. Pre pacientov s poklesom odpovede na udržiavaciu liečbu tofacitinibom v dávke 5 mg dvakrát denne môže byť prínosom zvýšenie dávky tofacitinibu na 10 mg dvakrát denne.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Účinnosť lieku Xeljanz v jeho rôznych schválených indikáciách sa už stanovila a v súčasnom postupe sa nespochybňuje.

Z dostupných údajov vyplýva, že tofacitinib zvyšuje riziko venózne tromboembólie (DVT a PE) u pacientov s RA a PsA, najmä u pacientov liečených tofacitinibom 10 mg BID, a predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi pre venóznou tromboembóliu, ako aj rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne príhody. Z údajov o pacientoch trpiacich na UC, aj keď sú do istej miery obmedzené, nevyplýva zvýšené riziko VTE v populácii, ktorá už má základné zvýšené riziko výskytu trombotických príhod. Zdá sa však, že riziko VTE je vyššie u pacientov s remisiou UC. Pretože sa predpokladá, že trombotické príhody majú spoločný spôsob účinku, výsledky získané zo štúdie RA (A3921133) možno – s určitou opatrnosťou – extrapolovať na iné indikácie.

Pokiaľ ide o úmrtnosť (zohľadňujú sa údaje o stave počas liečby a v priebehu 28 dní, počas ktorých sa liek vysadí), predbežné analýzy štúdie 1133 naznačujú dvojnásobný hraničný prírastok pre nízku dávku tofacitinibu a významný trojnásobný prírastok pre vysokú dávku v porovnaní s komparátorom TNFi. Dôvodom bola čiastočne vyššia úmrtnosť na infekcie v prípade tofacitinibu. Miera úmrtnosti na srdcové príhody bola pri dávke 10 mg BID v porovnaní s komparátormi (TNFi) asi dvakrát vyššia, čo nemožno vysvetliť zvýšením výskytu príhod PE. Vyššia miera úmrtnosti pri dávke 10 mg v porovnaní s dávkou 5 mg nie je zrejme z iných štúdií.

Reumatoidná artritída a psoriatická artritída

Výbor PRAC dospel k záveru, že riziko trombotických príhod závislé od dávky, hoci je závažné a potenciálne život ohrozujúce, sa dá zvládnuť zavedením vhodných opatrení na minimalizáciu rizika.

V štúdiu 1133 bola veľkosť rizika pľúcnej embólie v priemere nízka pri nízkej dávke 5 mg BID (na rozdiel od ramena s dávkou 10 mg), čo je štandardná dávka pri indikáciách artritídy [incidencia 0,27 na 100 pacientorokov (95 % CI 0,12 – 0,52) dodatočné riziko 1,8/1 000 pacientorokov]. Za zmienku stojí, že pacienti s RA sú už v populácii ohrozenej trombotickými príhodami v porovnaní so všeobecnou populáciou. V prítomnosti jedného alebo viacerých rizikových faktorov pre PE/DVT však existuje dôkaz, že riziko PE/DVT sa zvyšuje aj pre tofacitinib 5 mg BID v porovnaní s anti-TNF.

Preto sa má liečba tofacitinibom u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre PE/DVT opatrne prehodnotiť. Výbor PRAC preto usúdil, že v súhrne charakteristických vlastností lieku by sa malo zdôrazniť, že odporúčaná dávka 5 mg BID by sa nemala prekročiť pre RA a PsA. Po konzultácii s odborníkmi na stretnutí *ad hoc* výboru PRAC takisto dospel k záveru, že dočasná kontraindikácia sa nepovažuje za potrebnú. Namiesto toho sa odborníci domnievali, že pacienti so známymi rizikovými faktormi VTE by sa mohli liečiť tofacitinibom za predpokladu, že sa zaviedli vhodné opatrenia na zmiernenie rizika a že ošetrojúci lekár zvolil individuálny opatrný prístup (vrátane neužívania perorálnej antikoncepcie a iných rizikových faktorov pre VTE, ak je to možné).

Pozorovaná zvýšená úmrtnosť v predbežných analýzach štúdie 1133 je tiež znepokojujúca. Zvýšená úmrtnosť sa však neodráža v iných dlhodobých rozšírených štúdiách mimo štúdie 1133 na pacientoch s RA pre dávku 5 mg a 10 mg. V týchto štúdiách sa pacientom umožnilo zmeniť stav a pozorovaný kontrast/rozdiel je menší. Úmrtnosť je zahrnutá ako výsledok do existujúcich prebiehajúcich štúdií PASS, ktoré môžu v priebehu času poskytnúť ďalšie informácie o úmrtnosti pri tofacitinibe v dávke 5 mg v porovnaní s inými liečbami.

Najčastejšie sa vyskytujúcimi príčinami úmrtia v prípade užívania dávky 5 mg v porovnaní s anti-TNF boli vážne infekcie, zatiaľ čo v prípade 10 mg dávky to boli úmrtia zapríčinené kardiovaskulárnymi príhodami. V súhrne charakteristických vlastností lieku bolo uvedené vyhlásenie s cieľom viac zdôrazniť, že dávka 10 mg by sa nemala používať v prípade RA a PsA.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby vyhodnotil, či sa počas liečby tofacitinibom mohli identifikovať pacienti so zvýšeným rizikom úmrtia. Aj keď nebolo možné zistiť jasné rizikové faktory, u pacientov vo veku okolo 65 rokov a starších sa zvyšuje riziko úmrtnosti. Tento nárast bol vyšší v prípade tofacitinibu v porovnaní s anti-TNF a bol spôsobený najmä závažnými infekciami. Do súhrnu charakteristických vlastností lieku bolo zahrnuté varovanie, v ktorom sa zdôrazňuje, že tofacitinib sa má zväžiť u pacientov starších ako 65 rokov iba v prípade, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba, a vzdelávacie materiály boli zmenené zodpovedajúcim spôsobom.

Ako je uvedené vyššie, hoci riziko PE a riziko úmrtnosti sa považujú za veľmi závažné, výbor PRAC dospel k záveru, že riziko sa dá primerane riadiť zahrnutím upozornení pre pacientov so zvýšeným rizikom trombotických príhod.

Ulcerózna kolitída

Samotné zápalové ochorenie čreva je spojené približne s dvojnásobným zvýšením [relatívneho rizika 2,20 (95 % CI 1,83 - 2,65)] rizika VTE v porovnaní s bežnou populáciou bez zápalového ochorenia čreva³. Okrem toho je VTE u pacientov s UC spojená so značnou chorobnosťou a úmrtnosťou s vyššou mierou úmrtnosti na pľúcnu embóliu u pacientov s IBD ako v bežnej populácii^{1, 2}.

V štúdiách A3921094 a A3921095 u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC sa nepozorovala ani PE, ani DVT po úvodnej liečbe tofacitinibom v dávke 10 mg BID. Pri dlhodobej liečbe (t. j. 217 až 1 149 dní) tofacitinibom v dávke 10 mg BID u pacientov s UC v remisii však boli pozorované venózne tromboembolické príhody PE (n = 4 z 1 157) a DVT (n = 1 z 1 157). Všetci pacienti mali jeden alebo viac rizikových faktorov pre kardiovaskulárne ochorenie. Napriek obmedzenému počtu pozorovaných prípadov VTE u pacientov s UC liečených tofacitinibom je potrebné poznamenať, že všetky prípady VTE sa vyskytli počas udržiavacej liečby tofacitinibom pri dávkach 10 mg BID, zatiaľ čo pri úvodnej liečbe tofacitinibom pri rovnakej dávke sa nepozorovali žiadne prípady VTE. Z týchto výsledkov vyplýva, že aktivita ochorenia môže mať význam pre hodnotenie rizika VTE u pacientov s UC. Tofacitinib môže na základe svojich protizápalových vlastností znížiť absolútne riziko VTE u pacientov s aktívnou UC. V dôsledku (takmer) absencie zápalu u pacientov s UC v remisii protizápalové vlastnosti tofacitinibu nekompenzujú trombogénny potenciál tofacitinibu. To by vysvetľovalo, prečo boli všetky prípady VTE pozorované počas udržiavacej liečby tofacitinibom v prípade UC v remisii.

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.

Napriek obmedzeným údajom o riziku VTE počas udržiavacej liečby tofacitinibom v prípade UC v porovnaní s RA je pravdepodobné, že tofacitinib môže zvýšiť riziko VTE u pacientov s UC, ako sa ukázalo u pacientov s RA, pretože je nepravdepodobné, že by sa bezpečnostný profil samotnej účinnej látky tofacitinibu v prípade rôznych indikácií podstatne líšil. Preto sú vyššie uvedené varovania relevantné aj pre túto indikáciu.

U pacientov so zvýšeným rizikom venózných tromboembolických príhod (napr. obezita, pokročilý vek, VTE v anamnéze) sa udržiavacia liečba tofacitinibom 10 mg neodporúča u pacientov s UC, ktorí majú známe rizikové faktory VTE, ak je k dispozícii vhodná alternatívna liečba. V informáciách o lieku bolo podľa toho zahrnuté upozornenie. U týchto pacientov by ďalšia liečba dávkou 10 mg mala byť čo najkratšia.

Súhrnne, dostupné údaje neumožňujú vyvodiť konečné závery, pokiaľ ide o riziko VTE u pacientov s UC liečených tofacitinibom v porovnaní s pacientmi s RA liečenými tofacitinibom. U pacientov s RA sa však po liečbe tofacitinibom preukázalo zvýšenie výskytu VTE a vážne infekcie v závislosti od dávky. Je pravdepodobné, že podobné účinky sa môžu vyskytnúť u pacientov s UC. Zdá sa, že riziko VTE súvisiace s tofacitinibom je vyššie u pacientov bez aktívneho ochorenia, t. j. ochorenia v remisii. Nie je známe, do akej miery môžu byť pozorovania týkajúce sa rizika VTE u pacientov s RA pozorované v štúdií 1113 extrapolované na pacientov s UC. Pomer prínosu a rizika tofacitinibu pri liečbe UC však zostáva pozitívny. U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE sa má liečba tofacitinibom používať opatrne bez ohľadu na indikáciu a dávkovanie. Ďalej sa má predpísať udržiavacia liečba tofacitinibom 10 mg BID na najkratší možný čas na základe dôkladného zváženia prínosov a rizík u jednotlivých pacientov.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Xeljanz (tofacitinib),
- výbor PRAC zvážil súhrn údajov predložených počas predloženia podnetu v súvislosti s rizikom venózneho tromboembólie a celkovej úmrtnosti vrátane odpovedí, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v písomnej forme, ako aj výsledku konzultácie so stretnutím skupiny odborníkov *ad hoc*,
- výbor PRAC dospel k záveru, že tofacitinib je spojený so zvýšeným rizikom venózných tromboembolických príhod (VTE), a to tak pri hlbokej žilovej trombóze, ako aj pri pľúcnej embólii, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre venóznou tromboembóliu. Výbor PRAC ďalej dospel k záveru, že riziko príhod venózneho tromboembólie závisí od dávky,
- výbor PRAC dospel k záveru, že hoci údaje o pacientoch s ulceróznou kolitídou a psoriatickou artritídou sú obmedzené, výsledky štúdie A3921133 u pacientov s reumatoidnou artritídou sú relevantné pre ďalšie indikácie,
- na základe predbežných analýz štúdie A3921133 výbor PRAC takisto dospel k záveru, že existuje potenciálne riziko, pokiaľ ide o zvýšenú úmrtnosť. Toto bolo čiastočne spôsobené vyššou úmrtnosťou pre vážne infekcie pri užívaní tofacitinibu. Toto bolo zjavné najmä u pacientov vo veku 65 rokov a starších, a preto by sa tofacitinib mal zvažovať u týchto pacientov iba vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba,

- s cieľom minimalizovať tieto riziká výbor PRAC odporúčal, aby sa v informáciách o lieku uviedli varovania týkajúce sa zvýšeného rizika VTE pozorovaného u pacientov užívajúcich tofacitinib, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi v prípade VTE. Výbor PRAC takisto odporučil prerušiť liečbu tofacitinibom u pacientov s podozrením na VTE,
- okrem toho PRAC zaviedol varovanie, že tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu sa neodporúča pacientom s UC, ktorí majú známe rizikové faktory VTE, ak je k dispozícii vhodná alternatívna liečba. Objasnenia týkajúce sa dávkovania sa pridali najmä pre pacientov s UC v udržiavacej liečbe,
- výbor PRAC podľa toho odporučil aktualizáciu vzdelávacích materiálov,
- výbor PRAC schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom spolu s lehotami na jeho distribúciu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Xeljanz (tofacitinib) ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok na vydanie povolení na uvedenie lieku Xeljanz (tofacitinib) na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.