

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Študija A3921133 je odprta klinična študija, ki še poteka in v kateri ocenjujejo varnost tofacitiniba pri odmerku 5 mg dvakrat na dan in odmerku 10 mg dvakrat na dan v primerjavi z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja (etanercept ali adalimumab) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Študija je obveznost po pridobitvi dovoljenja za promet, namenjena oceni tveganja za srčno-žilne dogodke pri uporabi tofacitiniba pri bolnikih, starih 50 let ali več, ki imajo vsaj en dodatni srčno-žilni dejavnik tveganja, npr. trenutno kajenje, visok krvni tlak, visoko raven holesterola, sladkorno bolezen, anamnezo srčnega napada, družinsko anamnezo koronarne bolezni srca, zunaj sklepni revmatoidni artritis. Vsi bolniki so bili vključeni v študijo s stabilnimi osnovnimi odmerki metotreksata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 12. februarja 2019 obvestil Evropsko agencijo za zdravila (EMA), da so v študiji A3921133 poročali o povečanem tveganju za pljučno embolijo in celokupno umrljivost. V tem kliničnem preskušanju je bila skupna incidenca pljučne embolije pri skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 5,96-krat večja od incidence v skupini, ki je prejela zaviralec TNF, in približno trikrat večja od incidence pri prejemnikih tofacitiniba v drugih študijah programa razvoja tofacitiniba. Odbor za spremljanje podatkov o varnosti (DSMB) je priporočil, da se študija A3921133 spremeni tako, da se preneha zdravljenje s tofacitinibom v odmerku 10 mg dvakrat na dan. Opozarjamo, da je ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) dovolila nadaljevanje preskušanja pod pogojem, da so osebe, ki so prejele odmerke 10 mg dvakrat na dan, prešle na nižji odmerek, 5 mg dvakrat na dan.

Po informacijah, prejetih od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo konec marca 2019 zdravstvenim delavcem v državah članicah poslano neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, s katerim so bili zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, obveščeni o podatkih, pridobljenih iz študije A3921133. Poleg tega je agencija EMA začela ocenjevati povečano tveganje za pljučno embolijo in celokupno umrljivost pri bolnikih, ki so dvakrat dnevno prejemali 10 mg tofacitiniba, in njegov možni vpliv na dovoljenje za promet z zdravilom Xeljanz v postopku z varnostnimi signali. Odbor PRAC je na podlagi informacij, ki so bile na voljo in ocenjene med postopkom z varnostnimi signali, ugotovil, da je tofacitinib povezan s tveganjem za pljučno embolijo, odvisnim od odmerka.

Glede na resnost pljučne embolije in negotovosti glede osnovnega mehanizma je odbor PRAC odločil, da je treba vpliv teh ugotovitev na razmerje med koristjo in tveganjem tofacitiniba v vseh odobrenih indikacijah in odmerkih v celoti oceniti, kar ima za posledico obvestilo o napotitvi. Ob upoštevanju resnosti tveganja je odbor PRAC priporočil uvedbo začasnih ukrepov med potekom pregleda. Konec maja 2019 je bilo razposlano drugo neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem, s katerim so bili zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, obveščeni o teh začasnih ukrepih.

Zdravilo Xeljanz vsebuje tofacitinib, ki je selektivni zaviralec družine Janusovih kinaz (JAK). Tofacitinib je zaviralec JAK 1, 2 in 3 ter razvrščen kot oralno antirevmatično zdravilo, ki spreminja potek bolezni. Zaviranje JAK1 in JAK3 zmanjša signalizacijo interlevkinov (IL2, 4, 7, 9, 15 in 21) in interferonov tipa I/II, kar povzroči modulacijo imunskega in vnetnega odziva.

V Evropski uniji je zdravilo Xeljanz 21. marca 2017 prejelo dovoljenje za promet za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Junija 2018 je bilo odobreno za zdravljenje psoriatičnega artritisa, julija 2018 pa je bilo odobreno tudi za zdravljenje ulceroznega kolitisa.

V EU je tofacitinib registriran v obliki 5- in 10-miligramskih filmsko obloženih tablet. Priporočeni odmerek za revmatoidni artritis in psoriatični artritis je 5 mg dvakrat na dan, za ulcerozni kolitis pa je priporočeni odmerek 10 mg dvakrat na dan prvih osem tednov, nato pa 5 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki do 8. tedna ne dosežejo ustrezne terapevtske koristi, se lahko induksijski odmerek 10 mg dvakrat na dan podaljša za dodatnih 8 tednov (skupaj 16 tednov), čemur sledi vzdrževalno

odmerjanje 5 mg dvakrat na dan. Indukcijsko zdravljenje s tofacitinibom je treba prekiniti pri vsakem bolniku, pri katerem se do 16. tedna ne opazijo znaki terapevtske koristi. Pri nekaterih bolnikih, na primer tistih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja neuspešno, je treba razmisliti o nadaljevanju vzdrževalnega odmerjanja 10 mg dvakrat na dan za ohranjanje terapevtske koristi. Bolnikom, pri katerih se odziv na vzdrževalno zdravljenje s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka tofacitiniba na 10 mg dvakrat na dan.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Učinkovitost zdravila Xeljanz v različnih odobrenih indikacijah je bila že ugotovljena in v tem postopku ni dvomljiva.

Razpoložljivi podatki kažejo, da tofacitinib poveča tveganje za vensko tromboembolijo (globoko vensko trombozo in pljučno embolijo) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom, zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo s tofacitinibom v odmerku 10 mg dvakrat na dan, in pri bolnikih z dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, pa tudi dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke. Podatki o bolnikih, ki imajo ulcerozni kolitis, so nekoliko omejeni, kljub temu pa ne kažejo povečanega tveganja za vensko tromboembolijo pri populaciji s povečanim izhodiščnim tveganjem za trombotične dogodke. Vendar se zdi, da je tveganje za vensko tromboembolijo večje pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v remisiji. Ker se domneva, da imajo trombotični dogodki enak način delovanja, je mogoče rezultate, pridobljene iz študije revmatičnega artritisa (A3921133), z nekaj previdnosti ekstrapolirati na druge indikacije.

V zvezi z umrljivostjo (ob upoštevanju podatkov v času jemanja zdravila in podatkov za 28 dni brez terapije) vmesne analize študije 1 133 kažejo na mejno značilen dvakratni prirast za nizki odmerek tofacitiniba in značilen trikratni prirast za visok odmerek v primerjavi s kontrolno učinkovino zaviralca tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNFi). Na to je deloma vplivala višja stopnja umrljivosti zaradi okužb pri tofacitinibu. Stopnje umrljivosti zaradi srčnih dogodkov so bile približno dvakrat večje pri odmerku 10 mg dvakrat na dan kot pri kontrolni učinkovini (TNFi), česar ni mogoče razložiti s povečanjem števila primerov pljučne embolije. V drugih študijah večja stopnja umrljivosti pri 10 mg kot pri 5 mg ni razvidna.

Revmatoidni artritis in psoriatični artritis

Odbor PRAC je zaključil, da je od odmerka odvisno tveganje za trombotične dogodke, čeprav je resno in možno življenjsko nevarno, mogoče obvladovati z izvajanjem ustreznih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

V študiji 1 133 je bila stopnja tveganja za pljučno embolijo pri nizkem odmerku 5 mg dvakrat na dan v povprečju skromna (v nasprotju s skupino z odmerkom 10 mg), kar je standardni odmerek za indikacije za artritis (stopnja incidence 0,27 na 100 bolnikov na leto (95 % CI 0,12–0,52), dodatno tveganje 1,8/1000 bolnikov na leto). Opozarjamo, da bolniki z revmatoidnim artritisom že predstavljajo skupino, v kateri obstaja tveganje za trombotične dogodke v primerjavi s splošno populacijo. Vendar ob prisotnosti enega ali več dejavnikov tveganja za pljučno embolijo/globoko vensko trombozo obstaja dokaz, da se tveganje za pljučno embolijo/globoko vensko trombozo poveča tudi pri tofacitinibu v odmerku 5 mg dvakrat na dan v primerjavi z antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja.

Zato je treba zdravljenje s tofacitinibom pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za pljučno embolijo/globoko vensko trombozo skrbno oceniti. Tako odbor PRAC meni, da je treba v povzetku značilnosti zdravila poudariti, da se priporočeni odmerek 5 mg dvakrat na dan za revmatoidni in

psoriatični artritis ne sme preseči. Po posvetovanju s strokovnjaki na tematskem srečanju je odbor tudi zaključil, da se začasna kontraindikacija ne zdi potrebna. Namesto tega so strokovnjaki menili, da je mogoče bolnike z znanimi dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo kljub temu zdraviti s tofacitinibom, če se sprejmejo ustrezni ukrepi za zmanjšanje tveganja in da lečeči zdravnik upošteva previden pristop za vsakega posameznega bolnika (vključno z izogibanjem peroralni kontracepciji in drugim dejavnikom tveganja za vensko tromboembolijo, kadar je to mogoče).

Zaskrbljujoča je tudi povečana umrljivost, ugotovljena v predhodnih analizah študije 1 133. Vendar pa se povečana umrljivost, razen v študiji 1 133, ne odraža v drugih dolgoročnih študijah podaljšanja odmerkov 5 mg in 10 mg za revmatoidni artritis. V teh študijah so lahko bolniki prehajali med odmerkoma, zato je ugotovljeno nasprotje/razlika manjša. Umrljivost je vključena kot rezultat obstoječih, še ne dokončanih študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS), ki lahko sčasoma zagotovijo dodatne informacije o umrljivosti kot posledici 5-miligramskih odmerkov tofacitiniba v primerjavi z drugimi zdravljenji.

Najpogostejši vzroki smrti pri zdravljenju s 5-mg odmerkom v primerjavi z anti-TNF so bile resne okužbe, pri zdravljenju z 10-miligramskim odmerkom pa smrt zaradi srca in ožilja. V povzetek značilnosti zdravila je bila vključena izjava, s katero se še dodatno poudari, da se 10-miligramski odmerek ne bi smel uporabljati za revmatoidni in psoriatični artritis.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj oceni, ali je mogoče prepoznati bolnike z večjim tveganjem za smrt med zdravljenjem s tofacitinibom. Čeprav jasnih dejavnikov tveganja ni bilo mogoče določiti, se pri bolnikih, starih okrog 65 let in več, tveganje za umrljivost poveča. To povečanje je bilo pri tofacitinibu večje kot pri anti-TNF in večinoma posledica resnih okužb. V povzetek značilnosti zdravila je bilo vključeno opozorilo, da se sme tofacitinib pri bolnikih, starejših od 65 let, uporabiti le, če ustrezno nadomestno zdravljenje ni na voljo, izobraževalno gradivo pa ni bilo ustrezno spremenjeno.

Čeprav se tveganji za pljučno embolijo in umrljivost štejeta za zelo resni, je odbor PRAC, kot je že omenjeno, zaključil, da je tveganje možno ustrezno obvladovati z vključitvijo opozoril za bolnike s povečanim tveganjem za trombotične dogodke.

Ulcerozni kolitis

Vnetna črevesna bolezen je povezana s približno dvakratnim povečanjem [relativno tveganje 2,20 (95 % CI 1,83–2,65)] tveganja za vensko tromboembolijo v primerjavi s splošno populacijo brez vnetne črevesne bolezni.³ Poleg tega je venska tromboembolija pri bolnikih z ulceroznim kolitisom povezana s precejšnjo obolevnostjo in umrljivostjo, z višjimi stopnjami smrti zaradi pljučne embolije pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo kot pri splošni populaciji.^{1,2}

V študijah A3921094 in A3921095 pri bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom pri indukcijskem zdravljenju s tofacitinibom v odmerku 10 mg dvakrat na dan niso opazili niti pljučne embolije niti globoke venske tromboze. Po podaljšanem zdravljenju (tj. od 217 do 1149 dni) s tofacitinibom v odmerku 10 mg dvakrat na dan pa so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v remisiji opazili primere venske tromboembolije zaradi pljučne embolije (n = 4 od 1157) in globoko vensko trombozo (n = 1 od 1157). Vsi bolniki so imeli enega ali več dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Kljub omejenemu številu opazovanih primerov venske tromboembolije med bolniki z ulceroznim kolitisom, ki so se zdravili s tofacitinibom, je bilo ugotovljeno, da so se vsi primeri

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.

venske tromboembolije pojavili med vzdrževalnim zdravljenjem s tofacitinibom pri odmerkih 10 mg dvakrat na dan, medtem ko pri indukcijskem zdravljenju s tofacitinibom z enakimi odmerki primeri venske tromboembolije niso bili ugotovljeni. Ti rezultati kažejo, da je aktivnost bolezni lahko pomembna pri oceni tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnikih z ulceroznim kolitisom. Tofacitinib lahko zaradi svojih protivnetnih lastnosti zmanjša absolutno tveganje za vensko tromboembolijo pri bolnikih z aktivnim ulceroznim kolitisom. Zaradi (domala) odsotnega vnetja pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v remisiji protivnetne lastnosti tofacitiniba ne bodo nadomestile njegovega trombogenega potenciala. To bi pojasnilo, zakaj so bili vsi primeri venske tromboembolije ugotovljeni med vzdrževalnim zdravljenjem ulceroznega kolitisa v remisiji s tofacitinibom.

Kljub omejenim podatkom o tveganju za vensko tromboembolijo med vzdrževalnim zdravljenjem ulceroznega kolitisa s tofacitinibom v primerjavi z revmatoidnim artritisom je verjetno, da lahko tofacitinib poveča tveganje za vensko tromboembolijo pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, kot je bilo prikazano pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, saj ni verjetno, da bi bil varnostni profil same učinkovine tofacitinib pri različnih indikacijah bistveno drugačen. Zato so zgoraj omenjena opozorila pomembna tudi za to indikacijo.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za primere venske tromboembolije (npr. debelost, večja starost, anamneza venske tromboembolije, vzdrževalno zdravljenje s tofacitinibom v odmerkih 10 mg ni priporočljivo za bolnike z ulceroznim kolitisom, pri katerih so znani dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, razen če ustrezno alternativno zdravljenje ni na voljo. V informacije o zdravilu je bilo skladno s tem vključeno opozorilo. Nadaljnje zdravljenje z odmerkom 10 mg mora biti pri teh bolnikih čim krajše.

Če povzamemo, razpoložljivi podatki ne omogočajo dokončnih zaključkov glede tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so se zdravili s tofacitinibom, v primerjavi z bolniki z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravili s tofacitinibom. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom pa se je po zdravljenju s tofacitinibom pokazalo od odmerka odvisno povečanje števila venske tromboembolije in resnih okužb. Verjetno je, da se lahko podobni učinki pojavijo pri bolnikih z ulceroznim kolitisom. Zdi se, da je tveganje za vensko tromboembolijo, povezano s tofacitinibom, večje pri bolnikih brez aktivne bolezni, tj. pri bolezni v remisiji. Ni znano, v kolikšni meri se lahko ugotovitve glede tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih opazili v študiji 1 113, ekstrapolirajo na bolnike z ulceroznim kolitisom. Kljub temu razmerje med koristmi in tveganji tofacitiniba pri zdravljenju ulceroznega kolitisa ostaja pozitivno. Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo je treba zdravljenje s tofacitinibom uporabljati previdno, ne glede na indikacijo in odmerjanje. Poleg tega je treba vzdrževalno zdravljenje s tofacitinibom v odmerku 10 mg dvakrat na dan predpisati za najkrajši možni čas na podlagi natančnega tehtanja koristi in tveganj pri posameznih bolnikih.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov uveden za zdravilo Xeljanz (tofacitinib);
- odbor PRAC je upošteval vse podatke, predložene med napotitvijo, v zvezi s tveganjem za vensko tromboembolijo in celokupno umrljivostjo, vključno z odzivi, ki jih je pisno predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in izidom posvetovanja na srečanju začasne strokovne skupine;

- odbor PRAC je zaključil, da je tofacitinib povezan s povečanim tveganjem za primere venske tromboembolije, in sicer za globoko vensko trombozo in tudi pljučno embolijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo. Odbor je nadalje zaključil, da je tveganje za pojav venske tromboembolije odvisno od odmerka;
- odbor PRAC je zaključil, da čeprav so podatki za bolnike z ulceroznim kolitisom in psoriatičnim artritisom omejeni, pa so rezultati študije A3921133 pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ustrezni za druge indikacije;
- na podlagi vmesnih analiz študije A3921133 je odbor PRAC zaključil tudi, da obstaja tveganje za povečano umrljivost. Na to je deloma vplivala višja stopnja umrljivosti zaradi resnih okužb pri tofacitinibu. To je bilo zlasti očitno pri bolnikih, starih 65 let in več, zato je treba tofacitinib pri teh bolnikih upoštevati le, če ustrezno nadomestno zdravljenje ni na voljo;
- za zmanjšanje teh tveganj je odbor PRAC priporočil, da se v informacije o zdravilu vključijo opozorila glede povečanega tveganja za vensko tromboembolijo, ugotovljenega pri bolnikih, ki jemljejo tofacitinib, zlasti pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo. Priporočil je tudi, da se zdravljenje s tofacitinibom prekine pri bolnikih s sumom na vensko tromboembolijo;
- poleg tega je odbor PRAC vključil opozorilo, da tofacitinib v odmerku 10 mg dvakrat na dan ni priporočljiv za vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih so znani dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, razen če ustrezno nadomestno zdravljenje ni na voljo; dodana so bila tudi pojasnila o odmerjanju zdravila, zlasti za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z ulceroznim kolitisom;
- odbor PRAC je priporočil, da se izobraževalno gradivo ustrezno posodobi;
- odbor PRAC se je dogovoril o besedilu neposrednega obvestila za zdravstvene delavce in časovnih okvirih za pošiljanje sporočila.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xeljanz (tofacitinib) še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Xeljanz (tofacitinib).

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.