

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Študija A3921 133 je potekajoča odprta študija, v kateri ocenjujejo varnost tofacitiniba 5 mg dvakrat na dan (b. i. d.) in tofacitiniba 10 mg b. i. d. v primerjavi z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNFi) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA). Študija je obveza po pridobitvi dovoljenja za promet, namenjena oceni tveganja za srčno-žilne dogodke ob uporabi tofacitiniba pri bolnikih, starih več kot 50 let, 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 ali zunajsklepni RA. Vsi bolniki so vstopili v študijo s stabilnimi osnovnimi odmerki metotreksata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 12. februarja 2019 agencijo obvestil, da so v študiji A3921133 poročali o povečanem tveganju za pljučno embolijo (PE) in povečani skupni umrljivosti. V tem kliničnem preskušanju je bila skupna incidenca PE pri skupini, ki je prejela tofacitinib, 10 mg 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 raziskovanja tofacitiniba.

Na podlagi informacij, ki jih je agencija prejela od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, je začela ocenjevati povečano tveganje za PE in skupno umrljivost pri bolnikih s srčno-žilnimi dejavniki tveganja, pri katerih so RA zdravili s tofacitinibom, 10 mg dvakrat na dan, in morebitni vpliv PE na dovoljenje za promet z zdravilom Xeljanz. Konec marca 2019 so razposlali neposredno zdravstveno strokovno obvestilo, da bi zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, obvestili o podatkih, ki izhajajo iz študije A3921133 v zvezi s temi tveganji.

Glede na resnost novih podatkov in upoštevajoč morebitni trombogeni učinek tofacitiniba je treba zgoraj navedene ugotovitve dodatno raziskati. Oceniti je treba njihov vpliv in vpliv tveganja za trombotične dogodke, zlasti PE in globoko vensko trombozo, na razmerje med tveganji in koristmi zdravila pri odobrenih indikacijah in odmerkih.

Evropska komisija je 15. maja 2019 v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali je treba ohraniti, spremeniti, začasno odvzeti ali razveljaviti dovoljenje za promet z zdravilom Xeljanz.

Poleg tega je agencijo prosila, naj čim prej izrazi mnenje o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe tega zdravila.

Trenutno priporočilo se nanaša zgolj na začasne ukrepe, ki jih je za zdravilo Xeljanz priporočil odbor PRAC na osnovi predhodnih podatkov, ki so ob tem času na voljo. Ti začasni ukrepi ne posegajo v izid potekajočega pregleda v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravilo Xeljanz vsebuje tofacitinib, ki je selektivni zaviralec družine Janusovih kinaz (JAK). Tofacitinib je zaviralec JAK (Janusove kinaze) 1, 2 in 3. Gre za peroralno imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (DMARD). Zaviranje JAK1 in JAK3 zmanjša signalizacijo z interlevkini (IL-2, -4, -7, -9, -15, -21) in interferoni tipa I/II, kar privede do modulacije imunskega in vnetnega odziva. V Evropski uniji je zdravilo Xeljanz 21. marca 2017 prejelo dovoljenje za promet za zdravljenje revmatoidnega artritisa (RA). Junija 2018 je bilo odobreno za zdravljenje psoriatičnega artritisa (PsA), julija 2018 pa je bilo odobreno tudi za zdravljenje ulceroznega kolitisa (UK). V EU je tofacitinib registriran v obliki 5- in 10-miligramskih filmsko obloženih tablet. Priporočeni odmerek pri RA in PsA je 5 mg dvakrat na dan, pri UK pa je priporočeni odmerek 10 mg dvakrat na dan prvih osem tednov in nato 5 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih, ki do 8. tedna ne dosežejo ustrezne terapevtske koristi, se lahko indukcijski 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 do 16. tedna ne opazimo znakov terapevtske koristi. Pri nekaterih bolnikih, na primer tistih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z antagonistami 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.

Iz predhodnih rezultatov študije A3921133 pri bolnikih z RA in srčno-žilnimi (SŽ) dejavniki tveganja je razvidno, da je pri uporabi 10 mg tofacitiniba b. i. d. tveganje za PE šestkrat večje v primerjavi s skupino, ki je prejela zaviralec TNF (TNFi). To podpirata Kaplan-Meierjevi krivulji, ki kažeta, da je bilo tveganje za PE ob uporabi 10 mg tofacitiniba b. i. d. v primerjavi s TNFi skozi čas dosledno večje. Podoben, od odmerka odvisen trend je bil opažen tudi pri tveganju za globoko vensko trombozo (GVT), z največjim tveganjem pri 10 mg tofacitiniba b. i. d. ter večjim tveganjem za arterijske trombotične dogodke in smrt (zaradi SŽ in vseh vzrokov) pri 10 mg b. i. d. v primerjavi s TNFi. Tveganje za arterijske trombotične dogodke in smrt v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba b. i. d., v primerjavi s skupino, ki je prejela TNFi, ni bilo povečano.

Te ugotovitve so skladne z drugimi kliničnimi študijami, pri katerih se zdi povečano tveganje za trombotične dogodke (zlasti PE), ki je večje pri 10 mg tofacitiniba b. i. d. kot pri 5 mg tofacitiniba b. i. d. To povečano tveganje so opazili pri bolnikih z RA s povečanim tveganjem za SŽ-dogodke (analiza podskupine RA P123LTE), na kar kažejo tudi dogodki PE, ki so se pojavili pri bolnikih z UK ob vzdrževalnem odmerjanju 10 mg b. i. d. (po 8 tednih).

Zdi se smiselno, da postane (od odmerka odvisno) razmerje med tofacitinibom in trombotičnimi dogodki, vključno s PE, izrazitejše pri bolnikih, ki že imajo povečano tveganje za SŽ-bolezni, poleg avtoimunske bolezni, ki predstavlja indikacijo za tofacitinib. V odsotnosti jasne mehanistične razlage za trombotične dogodke ni mogoče izključiti osnovnega trombogenega učinka tofacitiniba.

Predpostavlja se, da je povečano tudi tveganje za GVT, ne le za PE. To temelji na rezultatih študije A3921133 pri bolnikih z RA in SŽ-dejavniki tveganja, pri katerih so opazili od odmerka odvisno povečanje incidence PE in GVT. To temelji tudi na ugotovitvi, da je PE običajno posledica GVT v medenici ali nogah, pri čemer je lahko podobno kot v študiji pojav znakov PE na splošno približno trikrat pogostejši od pojava GVT (Heit 2015¹).

Poleg tega podatki iz drugih kliničnih študij kažejo, da je bila stopnja incidence (IR)² PE pri 10 mg tofacitiniba b. i. d. najvišja pri bolnikih z UK (0,25 [0,07–0,64]), ki so jim sledili bolniki, zdravljeni za RA (0,13 [0,08–0,21]), bolniki s psoriazo (PsO) (0,09 [0,04–0,19]) in bolniki s PsA (0 [0,0–0,58]).

Višje IR za PE pri bolnikih z UK, ki so jih zdravili z 10 mg b. i. d., ni mogoče v celoti razložiti z večjim osnovnim tveganjem za PE pri tej populaciji bolnikov, saj je IR pri bolnikih, ki so jih zdravili s 5 mg b. i. d., nižja. Poleg tega so nižjo IR za PE opazili pri tistih bolnikih z RA, ki so jih zdravili z odmerkom 5 mg, kot pri tistih, ki so jih zdravili z odmerkom 10 mg b. i. d., čeprav je bila razlika med obema skupinama zelo majhna. Na povezavo med odmerkom in odzivom pri PE kaže tudi analiza združene podatkovne zbirke preskušanj, obogatena s SŽ-podatki. Celotno pri bolnikih z večjim SŽ-tveganjem je IR PE večja pri bolnikih, ki prejema 10 mg b. i. d., v primerjavi z bolniki, ki prejema 5 mg b. i. d. Te

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.

ugotovitve kažejo na morebitno razmerje med odmerkom in odzivom, ki zahteva nadaljnjo podrobno oceno.

Za oceno tveganja pri različnih indikacijah in shemah odmerjanja so potrebne dodatne informacije. Vendar pa v študiji RA velikega tveganja za PE v povezavi z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan ni mogoče izključiti pri bolnikih z UK, ki jih prav tako zdravijo z 10 mg dvakrat na dan in pri katerih je tveganje za nastanek PE veliko.

Glede na trenutno razpoložljive podatke je tofacitinib povezan s tveganjem za pljučno embolijo, ki je odvisno od odmerka. Na podlagi vmesnih rezultatov študije A3921133 je to tveganje pomembno pri bolnikih, ki prejemajo 10 mg dvakrat na dan. Pljučna embolija (PE) je resen, smrtno nevaren pojav in pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xeljanz je odvisno od zmožnosti učinkovitega preprečevanja tega tveganja. Trenutno ni nobenih ukrepov za občutno zmanjšanje tveganja za PE pri bolnikih, ki prejemajo 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in pri katerih je tveganje za nastanek PE večje. Zato je glede na tveganje in resnost dogodka odbor PRAC priporočil začasne ukrepe za omejitev uporabe tofacitiniba pri bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje za 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, medtem ko popoln pregled podatkov še poteka. Bolniki lahko prejemajo 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan le, če nimajo dejavnikov tveganja za PE.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil začet na podlagi farmakovigilančnih podatkov za zdravilo Xeljanz, zlasti potrebo po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004, ob upoštevanju razlogov iz člena 116 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke iz študije A3921113 o povečanem tveganju za pljučno embolijo in povečani skupni umrljivosti bolnikov s srčno-žilnimi dejavniki tveganja, ki zaradi zdravljenja revmatoidnega artritisa prejemajo 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan (b. i. d.).
- Odbor PRAC je sklenil, da je bila opažena statistično in klinično pomembna razlika v pojavnosti pljučne embolije pri skupini, ki so jo zdravili z 10 mg tofacitiniba b. i. d., v primerjavi z aktivno kontrolo z zaviralcem TNF. Skupna incidenca pljučne embolije je bila pri skupini, ki je prejela tofacitinib, 10 mg dvakrat na dan, šestkrat večja od incidence v skupini, ki je prejela zaviralec TNF, in približno trikrat večja od incidence pri prejemnikih tofacitiniba v drugih študijah programa raziskovanja tofacitiniba. Opazili so tudi povečanje umrljivosti iz vseh vzrokov pri skupini, ki so jo zdravili z 10 mg tofacitiniba b. i. d.
- Odbor PRAC zato ob upoštevanju tega resnega tveganja meni, da je treba do zaključka temeljitega pregleda omejiti število bolnikov z znanimi dejavniki tveganja za pljučno embolijo, ki so izpostavljeni 10 mg tofacitiniba b. i. d. Odbor PRAC je zato kot začasni ukrep predlagal, da se informacije o zdravilu spremenijo tako, da se kot kontraindikacija za uporabo 10 mg tofacitiniba b. i. d. zapišejo bolniki z znanimi dejavniki tveganja za pljučno embolijo. Odbor PRAC je opozorila o tveganju za pljučno embolijo uvedel tudi v informacije o zdravilu.

Odbor je glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xeljanz (tofacitiniba) še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene začasne spremembe informacij o zdravilu. Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Xeljanz (tofacitinibom).