

Pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2022. gada 28. janvārī lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par Cibinčo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq un Xeljanz reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Šī pārskatīšanas procedūra attiecas uz Janus kināzes (JAK) inhibitoriem, kas apstiprināti iekaisuma slimību ārstēšanai:

- Xeljanz (tofacitinibs) reimatoīds artrīts (RA), psoriātisks artrīts (PsA), ankilozējošs spondilīts (AS), čūlains kolīts (ČK) un juvenils idiopātisks artrīts (JIA).
- Olumiant (baricitinibs): RA, perēkļveida alopēcija (PA) un atopisks dermatīts (AD)
- Cibinčo (abrocitinibs): AD
- Jyseleca (filgotinibs): RA un ČK
- Rinvoq (upadacitinibs): RA, PsA, AS, neradiogrāfisks aksiāls spondiloartrīts (nr-axSpA), ČK un AD

Šīs zāles inhibē dažādas JAK izoformas, kas samazina signālu par interleikīniem un interferoniem, izraisot imūnsistēmas un iekaisuma reakcijas modulāciju.

Pamatojums šai pārskatīšanas procedūrai ir balstīts uz datiem no pētījuma ORAL Surveillance A3921133. Šis ir 3.b/4. fāzes nejaušināts pētījums, kurā tiek vērtēts tofacitiniba drošums, lietojot divas devas (5 mg un 10 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar TNFi. Pētījums ir pēcreģistrācijas apņemšanās novērtēt kardiovaskulāro saslimšanas risku pacientiem no 50 gadu vecuma, kuriem ir vismaz viens kardiovaskulārā riska faktors ar vidēji vai smagi aktīvu RA.

Pētījuma ORAL Surveillance starpposma rezultāti tika novērtēti 2019. gadā pārvērtēšanas procedūrā saskaņā ar 20. pantu (EMA/H/A-20/1485), un galīgo rezultātu sākotnējā analīze tika iekļauta signāla procedūrā (EPITT 19382), kas tika pabeigta 2021. gada jūnijā. PRAC secināja, ka tofacitinibs ir saistīts ar paaugstinātu vēnu trombembolijas (VTE) risku un ka pastāv iespējams paaugstināts mirstības risks. To daļēji noteica augstāks mirstības rādītājs nopietnu infekciju dēļ tofacitiniba gadījumā, un tas bija īpaši acīmredzams pacientiem no 65 gadu vecuma. Turklāt, lietojot tofacitinibu, bija palielināta nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāro notikumu (MACE) sastopamība un augstāks ļaundabīgu audzēju risks, salīdzinot ar TNFi. Attiecīgi tika atjaunināts tofacitiniba zāļu apraksts, bet ne citu JAK zāļu apraksti.

Pabeigtā pētījuma ORAL Surveillance galīgie rezultāti apstiprināja sākotnējā analīzē konstatētās nepilnības. Ar citām JAK nav pabeigti nejaušināti kontrolēti pētījumi, lai specifiski novērtētu bažas par drošumu. Tomēr novērošanas pētījumā I4V-MC-B023 (B023) bija pieejami sākotnēji baricitiniba rezultāti, un tie uzrādīja palielinātu baricitiniba MACE un VTE rādītāju, salīdzinot ar TNFi pacientiem ar RA. Tāpēc tika uzsākta drošuma izvērtēšana, lai novērtētu, vai reimatoīdā artrīta pacientiem ar tofacitinibu konstatētās drošuma bažas par MACE, VTE, nopietnām infekcijām, ļaundabīgiem audzējiem un mirstību ir zāļu klases ietekme, un lai novērtētu to ietekmi uz JAK ieguvuma un riska attiecību hronisku iekaisuma slimību ārstēšanā.

Izvērtējot pašlaik pieejamos mehānistiskos datus un pašreizējās zināšanas par šo vielu drošuma profiliem, PRAC uzskatīja, ka galvenie drošuma notikumi, kas tika novēroti tofacitiniba terapijas laikā

pētījumā ORAL Surveillance, ir vispārēja JAK klases iedarbība. Šo viedokli atbalstīja arī ad hoc ekspertu grupa.

Ir atzīts, ka tas, cik lielā mērā tofacitiniba dati pētījumā ORAL Surveillance par MACE, VTE, nopietnām infekcijām, ļaundabīgiem audzējiem un mirstību ir piemērojami visām JAK slimībām, ir apstiprināti attiecībā uz iekaisuma slimībām visās mērķa populācijās, ir atkarīgs arī no attiecīgo populāciju līdzības, tostarp no riska faktoriem, kas nosaka novēroto nevēlamo blakusparādību rašanos. Kopumā pētījuma ORAL Surveillance populācija tiek uzskatīta par pietiekami līdzīgu populācijām, kuras aptver pieaugušo artrīta indikācijas RA un PsA, lai varētu ekstrapolēt datus. Citu reimatisko traucējumu un ČK mērķa populācijas uzskata par pietiekami līdzīgām attiecībā uz svarīgiem slimības raksturlielumiem un sākotnējiem riska faktoriem, lai pētījuma ORAL Surveillance dati būtu būtiski.

AD grupas pacientiem riska faktoru (tostarp vecuma un blakusslimību) izplatība atšķiras no RA grupas, kas galvenokārt skaidrojama ar zemāka vecuma un ar konkrētu slimību saistītām atšķirībām.

Pacientiem ar AD jau ir pamatā esošā slimība, kuriem ir paaugstināts kardiovaskulāro blakusslimību risks salīdzinājumā ar vispārējo populāciju (piemēram, Ivert et al., 2019), kas pamato RA konstatējumu ekstrapolāciju no pētījuma ORAL Surveillance uz AD. Attiecībā uz smagas PA ārstēšanu PRAC atzina, ka šai pacientu grupai kopumā ir mazāk riska faktoru galvenajiem nopietnajiem drošuma rezultātiem nekā, piemēram, RA pacientiem, jo tie vismaz nav saistīti ar pamatslimību.

Tomēr, kā norādīja arī ad hoc ekspertu grupa, ja pacientam ir riska faktori saistībā ar kādu no apstiprinātajām indikācijām, šajā pārskatā galvenā uzmanība būtu jāpievērš arī ar drošumu saistītajiem konstatējumiem. JAK tiek lietotas indikācijām, kuru gadījumā nepieciešama hroniska ārstēšana, potenciāli eksponējot pacientus bez riska faktoriem ilgāku laiku. Tādējādi pat neliels absolūtā nopietnu blakusparādību riska pieaugums var būt klīniski nozīmīgs. Šie riski tiek uzraudzīti, un tie tiks sīkāk raksturoti notiekošajos PASS.

Tā kā drošuma notikumi tiek uzskatīti par klases efektiem un šo notikumu riska faktori var rasties populācijās, kas ārstētas ar jebkuru no JAK, PRAC secināja, ka šīs būtiskās drošuma bažas ir būtiskas visām apstiprinātajām indikācijām, tostarp AD un PA populācijām.

Zāļu klases iedarbības ietekme uz visu JAK ieguvuma un riska attiecību tiek pārskatīta

Attiecībā uz JAK ieguvumiem šajā pārskatīšanā jauni dati nav iegūti. Svarīgi, ka kopumā to ieguvumi šķiet klīniski nozīmīgi arī indivīdiem, kuri nereaģē uz anti-TNF (ar dermatoloģiskām indikācijām) vai iepriekšējo sistēmisko AD terapiju.

Tā kā pētījuma ORAL Surveillance dati liecina, ka lielāko drošuma iznākumu riski palielinās līdz ar devu, ieteicams pārskatīt pašreizējos ieteikumus par devām (zāļu apraksta 4.2. apakšpunkts) visām zālēm, lai samazinātu devu pacientiem ar MACE, VTE vai ļaundabīgu slimību riska faktoriem un pacientiem no 65 gadu vecuma.

Visām zālēm tika atjaunināti īpašie brīdinājumi un piesardzības pasākumi (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts), lai tie atbilstu pašreizējiem ieteikumiem par tofacitiniba lietošanu, pamatojoties uz pētījumu ORAL Surveillance. Pašlaik tofacitinību ieteicams lietot tikai tad, ja pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, pacientiem, kuri pašlaik ir vai agrāk bijuši smēķētāji, un pacientiem ar citiem kardiovaskulāriem riska faktoriem nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas. Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem ieteicams ievērot piesardzību.

Ad hoc ekspertu grupa (AHEG) arī ieteica pastiprināt esošo Xeljanz brīdinājumu, norādot, ka saskaņā ar pētījuma ORAL Surveillance iekļaušanas kritērijiem zāles jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir riska faktori un kuri ir vecāki par 50 gadiem. Tomēr pacientiem ar riska faktoriem, kuri līdzīgi pētījumā ORAL Surveillance iekļautajiem pacientiem, jau ir veltīts esošais tofacitiniba brīdinājums, kā norādīts iepriekš.

Šis pārskatīšanas laikā ieteicamajos brīdinājumos bija iekļauti daži esošā tofacitiniba brīdinājuma atjauninājumi.

- Brīdinājums par MACE ir atjaunināts, lai iekļautu *aterosklerotiskas sirds un asinsvadu slimības vēsturi* kā riska faktoru, ko atbalsta iekšķīgi lietojama uzraudzības pētījuma post hoc analīze.
- Brīdinājumi par MACE un ļaundabīgiem audzējiem tika atjaunināti, lai norādītu, ka riska faktori attiecas uz *ilgtermiņa* smēķētājiem saskaņā ar ilgstošo smēķēšanas ilgumu pacientiem, kuri piedalījušies pētījumā ORAL Surveillance.
- Visu cēloņu izraisītu mirstību papildina ar risku 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem.
- VTE riska faktori tika atjaunināti, lai izslēgtu tos, kas pārklājas ar ļaundabīgu audzēju un MACE, tādējādi izvairoties no pretrunīgas informācijas attiecībā uz brīdinājumiem, jo ir sniegti dažādi ieteikumi.

Lai īpaši uzsvērtu svarīgākos apsvērumus zāļu parakstītājiem pirms šo JAK lietošanas un tās laikā, PRAC ieteica zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā pievienot ierāmētu brīdinājumu, lai norādītu pacientu grupas, kurām JAK ir jālieto tikai tad, ja nav pieejamas citas ārstēšanas alternatīvas.

Tika apsvērta pētījumā ORAL Surveillance konstatēto drošuma bažu ietekme uz visām apstiprinātajām visu JAK indikācijām, kas pašlaik tiek pārskatītas. PRAC atzina, ka saskaņā ar AHEG sniegto informāciju arī pētījuma ORAL Surveillance populācija ir augsta kardiovaskulārā (KV) riska populācija, kurā, pamatojoties uz iekļaušanas kritērijiem, nav iekļauti cilvēki ar zemu KV risku. Šai attiecībā uz KV risku izvēlētajai populācijai vidējais RA slimības ilgums bija vairāk nekā 10 gadi (Ytterberg et al., 2022), kas daudzos aspektos var atšķirties no ES iedzīvotājiem, uz kuriem vērstas apstiprinātās JAK indikācijas. PRAC arī norādīja, ka pētījumā ORAL Surveillance novērotais absolūto risku apmērs ir mazāks pacientiem ar mazāku sākotnējo risku. Galvenais uzdevums ir novērtēt absolūto risku apmēru dažādās pacientu grupās ar zemāku sākotnējo risku un slimības pazīmēm, lai izsvērtu šos riskus pret novērotajiem/paredzamajiem ieguvumiem un izdarītu secinājumus par samērīgiem riska mazināšanas pasākumiem. Šajā novērtējumā daži norādījumi ir iegūti no pētījuma ORAL Surveillance apakšgrupu post-hoc analīzes, bet ir arī neskaidrības, kas izriet, piemēram, no ORAL Surveillance datu vispārības pakāpes uz visām populācijām, kurām paredzētas apstiprinātās JAK indikācijas.

Ņemot vērā visus pieejamos datus un AHEG viedokli, PRAC uzskatīja, ka vēlamā iespēja ir pieeja, kas vērsta uz precīzāk noteiktiem un viegli identificējamiem atsevišķiem riska faktoriem, nevis lietošanas ierobežošana attiecīgajās mērķa populācijās, lai saglabātu pozitīvu ieguvuma un riska attiecību, neatņemot pacientiem ar zemu blakusparādību risku efektīvu ārstēšanas iespēju. Tāpēc PRAC ieteica ieviest brīdinājumus, kas attiecas uz pacientiem ar noteiktiem riska faktoriem visu apstiprināto JAK zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā, lai palīdzētu zāļu parakstītājiem novērtēt katra pacienta ieguvumu un risku.

Attiecībā uz visām zālēm PRAC ieteica arī atjaunināt esošo izglītojošo materiālu galvenos elementus saskaņā ar šajā procedūrā ieteiktajiem riska mazināšanas pasākumiem, atjaunināt esošos pēcreģistrācijas drošuma pētījumus (PASS), lai uzraudzītu jaunus identificētos riskus, un atjaunināt esošos zāļu lietošanas pētījumus (DUS), vai īstenot jaunu DUS, ja tie nav ieviesti, lai novērtētu jauno ieteikto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. PRAC ņēma vērā AHEG ieteikumu apsvērt papildu farmakovigilances darbības. Tomēr PRAC neuzskatīja šādas papildu darbības par nepieciešamām, jo pašlaik PASS notiek ar piecām JAK. PRAC vienojās, ka veselības aprūpes speciālistiem ir jāizplata šī vēstule, lai informētu par ieteiktajiem riska mazināšanas pasākumiem.

Atsevišķu pārskatītu JAK ieguvuma un riska attiecība

Cibinqo (abrocitinibs)

Cibinqo nesēn tika apstiprinātas AD ārstēšanai. Attiecībā uz ieguvumu ir pierādīts, ka abrocitinibs ir efektīvs **AD** ārstēšanā gan monoterapijas, gan kombināciju pētījumos. Ietekme uz pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši sistēmisku imūnsupresīvu terapiju, atbilda vispārējās pētījuma populācijas rezultātiem. Vairumam pacientu ar inducēšanas un uzturēšanas shēmu tika sasniegta AD uzliesmojuma ilgtermiņa profilakse. Pašlaik ir apstiprināta zāļu deva 200 mg lietošanai vienreiz dienā kā inducējoša terapija ar mērķi ātri nodrošināt slimības kontroli, kam seko devas samazināšana līdz mazākajai efektīvajai devai uzturošai terapijai vairumam pacientu. Sākumdeva 100 mg vienreiz dienā ir ieteicama 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, un ir atsauce uz zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktu citām pacientu grupām, kurām var būt noderīga sākumdeva 100 mg.

Attiecībā uz noteiktajiem riskiem pieejamie ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti. Tomēr trombemboliski notikumi, tostarp plaušu embolija, jau ir norādīti kā retākās nevēlamās blakusparādības. Turklāt herpes zoster, tostarp oftalmoloģiskā jostas roze (bieži sastopama) un pneimoniya (retāk sastopama), jau ir norādītas kā nevēlamās blakusparādības. Lai gan pašlaik pieejamie dati par MACE vēl nav pietiekami, lai izdarītu galīgos secinājumus, tomēr ir vērojama tendence, ka pētījumos atkarība no devas un sastopamība ir lielāka nekā salīdzinošajā grupā.

Ņemot vērā pētījuma ORAL Surveillance rezultātus, kas liecināja, ka paaugstināts risks dažām galvenajām bažām par drošumu parādījās tikai pēc vairāk nekā divus gadus ilgas ārstēšanas, ir neskaidrības par abrocitiniba ilgtermiņa drošumu. Tomēr, tā kā šā pētījuma rezultātus uzskata par būtiskiem visām šajā pārvērtēšanas procedūrā iekļautajām vielām, galvenie rezultāti ir uzskatāmi arī par bažām attiecībā uz abrocitiniba drošumu. Tāpēc PRAC ieteica atjaunināt zāļu aprakstu, lai ieviestu brīdinājumus visā JAK klasē. Pēc abrocitiniba specifisko datu pārskatīšanas šīs procedūras laikā vēl tika pārskatīti arī brīdinājumi par ļaundabīgiem audzējiem un VTE (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts).

Turklāt, tā kā pētījuma ORAL Surveillance dati liecina, ka, ņemot vērā MACE, VTE un ļaundabīgu audzēju pieauguma nozīmīgākos drošuma iznākumus kopā ar devu, PRAC ieteica atjaunināt devu (zāļu apraksta 4.2. apakšpunkts), lai ieteiktu sākumdevu 100 mg pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu slimību risku un 200 mg devu pacientiem, kuri gūtu lielāko labumu no lielākas devas, t. i., pacientiem ar augstu slimības slogu, bet pacientiem bez augstāka MACE, VTE un ļaundabīgu slimību riska, vai pacientiem ar neatbilstošu atbildes reakciju uz 100 mg. Deva jāsamazina līdz 100 mg vienreiz dienā, kontrolējot slimību. Turklāt PRAC ieteica lietot 100 mg devu vienreiz dienā 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

Jyseleca (filgotinibs)

Attiecībā uz konstatēto filgotiniba ieguvumu pieejamie dati pamato, ka filgotinibs ir efektīva **RA** un **ČK** terapija. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie kopējie dati apliecina, ka pacientiem ar RA vai ČK, kuriem nav izdevies panākt terapeitisku atbildes reakciju uz TNF inhibitoru, aizvien ir ieguvums no filgotiniba lietošanas. Pašlaik ieteicamā Jyseleca deva ir 200 mg vienreiz dienā, un 100 mg sākumdeva ir ieteicama 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

Kopumā galvenie drošuma iznākumi pētījumā ORAL Surveillance ar paaugstinātu VTE, MACE, nopietnu infekciju un ļaundabīgu slimību risku, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNFi tiek uzskatīti par klases efektiem, kas attiecas uz visām JAK apstiprinātajām indikācijām, un zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts ir atjaunināts, lai ieviestu klases brīdinājumus. Turklāt pēc filgotiniba specifisko datu pārskatīšanas šīs procedūras laikā zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts ir atjaunināts, lai kā nevēlamu zāļu blakusparādību pievienotu sepsi (biežums: retāk).

Tā kā pētījuma ORAL Surveillance dati liecina, ka pieaug MACE, VTE un ļaundabīgas slimības risks, lietojot lielāku devu, PRAC ieteica lietot 100 mg vienreiz dienā RA ārstēšanai un ĶK uzturošajai terapijai pacientiem, kuriem ir paaugstināts VTE, MACE, ļaundabīgu slimību risks, kā arī pacientiem no 65 gadu vecuma. Nepietiekamas slimības kontroles gadījumā deva ir jāpalielina līdz 200 mg vienreiz dienā. Ilgtermiņa ārstēšanai jālieto mazākā efektīvā deva.

Olumiant (baricitinibs)

Attiecībā uz noteiktajiem baricitiniba ieguvumiem pieejamie dati apstiprina, ka baricitinibs ir efektīva terapija apstiprināto indikāciju gadījumā.

Pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, **AD** gadījumā baricitiniba ieguvuma un riska attiecība tika uzskatīta par pozitīvu pacientiem, kuri pirms baricitiniba ir ārstēti ar sistēmisku terapiju (ciklosporīnu). Dupilumabs bija otrā pieejamā apstiprinātā sistēmiskā terapija baricitiniba lietošanas laikā. Nav veikti pacientu savstarpējās salīdzināšanas pētījumi ar ciklosporīnu vai dupilumabu. Attiecībā uz efektivitāti AD pacientiem, kuri ārstēti ar sistēmisku terapiju pirms baricitiniba, attīstības programmā bija iekļauti pacienti, kuri kandidē tikai uz sistēmisku terapiju. Visā BARI AD datu kopā 51 % pacientu saņēma iepriekšēju ārstēšanu, un tika veikts viens pētījums ar pacientiem, kurus iepriekš ārstēja ar ciklosporīnu. Šajā pētījumā to pacientu īpatsvars, kuri 16. nedēļā sasniedza EASI75, bija ievērojami lielāks nekā placebo grupā, un sekundārie rezultāti pamatoja šos konstatējumus. Iedarbība ilga vismaz līdz 52 nedēļām.

Attiecībā uz **PA** divos pamatpētījumos, kuros piedalījās 1200 pieaugušie ar smagu perēkļveida alopeciju, pierādīja baricitiniba efektivitāti matu izkrišanas samazināšanā, salīdzinot ar placebo. Šajos pētījumos pēc 36 nedēļu ārstēšanas matu izkrišanas pakāpe uzlabojās no 50 % līdz mazāk nekā 20 % no galvas ādas 34 % dalībnieku, kuri lietoja 4 mg baricitiniba, un 20 % dalībnieku, kuri lietoja 2 mg baricitiniba, salīdzinājumā ar 4 % dalībnieku, kuri lietoja placebo.

Galvenais drošuma salīdzinājuma avots starp baricitinibu un TNFi pašlaik ir novērošanas B023 pētījums par **RA**, kas liecina par paaugstinātu MACE (IRR 0,92; 1,27–2,91) un VTE (IRR 1,34; 0,84–2,14) risku baricitinibam salīdzinājumā ar TNFi. Šāds augstāks VTE risks tika konstatēts arī klīniskajā pētījumā, tieši salīdzinot baricitinibu un TNFi. VTE jau ir iekļautas/zināmas baricitiniba nevēlamas zāļu blakusparādības, un tās ir iekļautas zāļu aprakstā. Turklāt novērotais MACE un VTE riska pieaugums tofacitiniba un baricitiniba gadījumā šķiet konsekvents, ņemot vērā pieņemto JAK klases iedarbību. Pētījuma ORAL Surveillance galvenie drošuma iznākumi tiek uzskatīti par nozīmīgiem arī baricitiniba gadījumā. Visbeidzot, ir dati, kas liecina, ka baricitinibs rada klīniski nozīmīgu ietekmi arī pacientiem ar iepriekš nepietiekamu atbildes reakciju uz adalimumabu (TNFi).

Kopumā galvenie pētījuma ORAL Surveillance drošuma rezultāti (paaugstināts VTE, MACE, nopietnu infekciju un ļaundabīgu slimību (izņemot nemelanomas ādas vēzi, NMSC) risks, lietojot tofacitinibu, salīdzinājumā ar TNFi) tiek uzskatīti par visu JAK grupu ietekmi. Turklāt pieejamie dati no klīniskajiem pētījumiem par baricitinibu liecina par dažu interesējošo nevēlamo blakusparādību pastiprinātas sastopamības tendencēm arī attiecībā uz baricitinibu. Tāpēc PRAC ieteica atjaunināt zāļu aprakstu, lai ieviestu brīdinājumus visā JAK klasē un piemērotu tos visām baricitiniba indikācijām, tostarp PA indikācijai.

Tā kā dati no ORAL novērošanas pētījuma liecina, ka galvenie MACE, VTE un ļaundabīgu audzēju drošuma iznākumi līdz ar devu ir paaugstināti, pašreizējais ieteikums lietot 2 mg devu pacientiem no 75 gadu vecuma ir atjaunināts, lai ieteiktu lietot mazāku 2 mg devu vienreiz dienā pacientiem no 65 gadu vecuma un pacientiem ar paaugstinātu VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku. Nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā var apsvērt 4 mg devu vienu reizi dienā.

Rinvoq (upadacitinibs)

Šajā procedūrā kopējais upadacitiniba terapijas ieguvums tiek uzskatīts par nemainītu un tādējādi atbilst efektivitātes datu prezentēšanai apstiprinātā zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā. RAĪ iesniegtie dati atbalsta upadacitiniba ieguvumus arī pacientiem ar RA, PsA un AS, kuriem iepriekš nebija izdevies panākt terapeitisku atbildes reakciju uz TNF inhibitoriem.

Attiecībā uz **AD** upadacitinibam ir klīniski nozīmīga efektivitāte, tam ir īslaicīgs iedarbības sākums, un to lieto iekšķīgi. Turklāt upadacitiniba ilgtermiņa drošums pašlaik nav noteikts, kas ir papildu neskaidrība.

Nesen apstiprinātajām indikācijām, t. i., ČK un nr-axSpA, drošuma profils un bažas par ieguvumu/risku atbilst citu apstiprināto indikāciju drošuma profilam.

Kā secināts pašreizējā pārskatīšanā, galvenie pētījuma ORAL Surveillance datu drošuma rezultāti tiek uzskatīti par visu JAK grupu ietekmi. Turklāt pieejamie klīnisko pētījumu dati par upadacitinibu vēl vairāk pamato šīs bažas par drošumu. Tāpēc PRAC ieteica atjaunināt zāļu aprakstu, lai ieviestu brīdinājumus visā JAK klasē. Pēc upadacitiniba specifisko datu pārskatīšanas, lai kā nevēlamās blakusparādības pievienotu sepsi (biežums: retāk) un NMSC (biežums: bieži), zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā un zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā iekļauto brīdinājumu par smagām infekcijām un ļaundabīgām slimībām formulējums tika papildus pārskatīts.

Nemot vērā pētījumā ORAL Surveillance novēroto MACE, VTE un ļaundabīgu audzēju drošuma notikumu atkarību no devas, ko uzskata par būtisku JAK klasei, PRAC ieteica atjaunināt Rinvoq devas (zāļu apraksta 4.2. apakšpunkts), lai ieteiktu AD ārstēšanai un ČK uzturošai terapijai lietot 15 mg vienreiz dienā pacientiem ar VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju riska faktoriem. Var apsvērt 30 mg devu vienreiz dienā pacientiem, kuri gūtu vislielāko labumu no lielākas devas, t. i., pacientiem ar lielu slimības slogu, bet kuriem nav lielāks VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risks, vai pacientiem, kuriem 15 mg atbildes reakcija ir nepietiekama.

Xeljanz (tofacitinibs)

Attiecībā uz tofacitiniba konstatētajiem ieguvumiem pieejamie dati pamato to, ka tofacitinibs ir efektīvs ārstēšanas līdzeklis apstiprinātajām indikācijām. Tagad reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sniedzis atbalstu arī tofacitiniba efektivitātei pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar TNFi.

Pētījuma ORAL Surveillance (A3921133) galīgie rezultāti liecina, ka pacientiem, kuri ārstēti ar tofacitinibu, ir paaugstināts nopietnu drošuma risku, tostarp MACE, miokarda infarkta, VTE, ļaundabīgu slimību un nāves, NMSC un nopietnu infekciju biežums, salīdzinot ar TNFi, un šo tendenci novēroja attiecībā uz abām apstiprinātajām tofacitiniba devām (t. i., 5 mg divreiz dienā un 10 mg divreiz dienā). Vairākiem drošuma rezultātiem tika novērota atkarība no devas, proti, tofacitiniba 10 mg divreiz dienā gadījumā, salīdzinot ar tofacitiniba 5 mg divreiz dienā un TNFi, bija paaugstināts visu cēloņu izraisītas mirstības, trombembolisku notikumu un nopietnu infekciju risks.

Tofacitiniba zāļu apraksts ir atjaunināts, lai zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktā iekļautu pētījuma ORAL Surveillance galīgos rezultātus.

Esošais brīdinājums par VTE, ļaundabīgiem audzējiem un MACE zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā ir atjaunināts, kā aprakstīts iepriekš.

Turklāt PRAC ieteica zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā atjaunināt ieteikumus par devām 10 mg divreiz dienā uzturošās devas pacientiem ar ČK, lai saskaņotu tās ar brīdinājumiem par MACE un ļaundabīgiem audzējiem zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Kopumā PRAC secināja, ka Cibinço, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq un Xeljanz ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā un īstenoti PRAC ieteiktie riska mazināšanas pasākumi.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par JAK, kuras tiek lietotas iekaisuma slimību ārstēšanai. Attiecīgās zāles ir Cibinço, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq un Xeljanz.
- PRAC ņēma vērā visus pārvērtēšanas laikā iesniegtos datus par nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (MACE), vēnu trombembolijas (VTE), ļaundabīgu slimību, nopietnu infekciju un jebkura cēloņa izraisītas mirstības riskiem. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā un mutisku paskaidrojumu laikā iesniegtās atbildes, kā arī ad hoc ekspertu grupas sanāksmes iznākumu.
- PRAC secināja, ka, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, pētījumā ORAL Surveillance ar tofacitinibu novērotais palielinātais MACE, VTE, ļaundabīgu slimību, nopietnu infekciju un visu cēloņu izraisītas mirstības risks, salīdzinot ar TNF inhibitoriem, tiek uzskatīts par JAK klases ietekmi. PRAC arī secināja, ka šie drošuma konstatējumi, kas novēroti pacientiem ar reimatoīdu artrītu, ir attiecināmi uz visām apstiprinātajām JAK indikācijām, ko lieto hronisku iekaisuma slimību ārstēšanā. Tomēr absolūtās vērtības lielums ir atkarīgs no fona riska attiecīgajā populācijā.
- Lai mazinātu šos riskus, PRAC ieteica ieviest brīdinājumus attiecībā uz visām JAK šajā pārskatā, norādot, ka drīkst lietot šīs zāles tikai pacientiem no 65 gadus vecuma, kuri pašlaik smēķē vai ir ilgstoši smēķējuši, kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulāri riska faktori, vai kuriem ir citi ļaundabīgu slimību riska faktori (piemēram, pašreizēja ļaundabīga slimība vai šī slimību anamnēzē), ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas. Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, izņemot iepriekš uzskaitītos, ieteicams ievērot piesardzību lietošanā.
- PRAC ieteica pārskatīt pašreizējos ieteikumus par devām, lai samazinātu devu noteiktām pacientu grupām ar riska faktoriem, jo atkarībā no devas ir novēroti MACE, VTE, ļaundabīgie audzēji, nopietnas infekcijas un visu cēloņu izraisīta mirstība.
 - Cibinço gadījumā pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku ieteicama mazāka sākumdeva, bet neatbilstošas atbildes reakcijas gadījumā ir iespējama devas palielināšana. Pacientiem no 65 gadu vecuma ieteicams lietot mazāku devu.
 - Lietojot Jyseleca RA ārstēšanai un ČK uzturošajai terapijai, pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku un pacientiem no 65 gadu vecuma ir ieteicama mazāka deva, un nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā ir iespējama devas palielināšana.
 - Olumiant gadījumā pacientiem ar paaugstinātu VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku, 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un pacientiem ar hroniskām un atkārtotām infekcijām anamnēzē ir ieteicama mazāka deva ar iespējamu devas palielināšanu nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā.

- Rinvoq gadījumā, ārstējot AD un turpinot ČK ārstēšanu, pacientiem ar augstāku VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku un pacientiem no 65 gadu vecuma ir ieteicama mazāka deva, bet nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā ir iespējama devas palielināšana.
- Xeljanz gadījumā lielākā deva vairs nav ieteicama, lai ārstētu čūlainā kolīta pacientus ar KV un ļaundabīgu audzēju riska faktoriem, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva ārstēšana.
- Pamatojoties uz iesniegtajiem klīniskajiem datiem, PRAC ieteica iekļaut jaunas Jyseleca blakusparādības, pievienojot sepsi (biežums: retāk) un Rinvoq blakusparādības, pievienojot sepsi (biežums: retāk) un neļaudabīgu ādas vēzi (biežums: bieži).
- PRAC ieteica attiecīgi atjaunināt izglītojošo materiālu galvenos elementus.
- PRAC ieteica veikt riska pārvaldības plānu, tostarp attiecīgi zāļu lietošanas pētījumu, atjauninājumus.
- PRAC arī vienojās par tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem, kā arī par tā izplatīšanas termiņiem.

Nemot vērā iepriekšminēto, PRAC secināja, ka Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq un Xeljanz ieguvuma un riska attiecība

- ir labvēlīga ar nosacījumu, ka zāļu aprakstā tiek ieviestas izmaiņas un tiek veikti citi iepriekš aprakstītie riska mazināšanas pasākumi.

CHMP atzinums

Izskatījusi PRAC ieteikumu, CHMP piekrita PRAC vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.