

Príloha
Vedecké závery

Vedecké závery

Európska komisia požiadala 28. januára 2022 podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 agentúru o stanovisko, či sa povolenie na uvedenie na trh pre lieky Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Toto konanie o postúpenej veci sa týka inhibítorov JAK schválených na liečbu zápalových porúch:

- Xeljanz (tofacitinib): reumatoidná artritída (RA), psoriatická artritída (PsA), ankylozujúca spondylitída (AS), ulcerózna kolitída (UC) a juvenilná idiopatická artritída (JIA)
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecia areata (AA) a atopická dermatitída (AD)
- Cibinqo (abrocitinib): AD
- Jyseleca (filgotinib): RA a UC
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA), UC a AD

Tieto lieky inhibujú rôzne izoformy JAK a znižujú tak signalizáciu interleukínov a interferónov, čo vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede.

Podklady pre toto konanie o postúpenej veci vychádzajú z údajov zo štúdie ORAL Surveillance A3921133. Je to randomizovaná štúdia fázy 3b/4, v ktorej sa hodnotí bezpečnosť tofacitinibu v dvoch dávkach (5 mg a 10 mg dvakrát denne) oproti TNFi. Štúdiu sa plní záväzok posúdiť po uvedení lieku na trh riziko kardiovaskulárnych udalostí u pacientov vo veku od 50 rokov s najmenej jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom a so stredne závažnou alebo závažnou aktívnou RA.

Predbežné výsledky štúdie ORAL Surveillance sa v roku 2019 posudzovali v rámci konania o postúpenej veci podľa článku 20 (EMA/H/A-20/1485) a predbežná analýza konečných výsledkov bola zahrnutá do konania o signáloch (EPITT 19382), ktoré sa skončilo v júni 2021. Výbor PRAC dospel k záveru, že tofacitinib sa spája so zvýšeným rizikom venózne tromboembólie (VTE) a že existuje potenciálne riziko zvýšenej mortality. To bolo sčasti posilnené vyššou úmrtnosťou v dôsledku závažných infekcií pri užívaní tofacitinibu a bolo zjavné najmä u pacientov vo veku od 65 rokov. Zaznamenaná bola aj zvýšená incidencia závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) a vyššie riziko malignity pri užívaní tofacitinibu v porovnaní s TNFi. Informácie o lieku tofacitinib boli náležite aktualizované, avšak informácie o ostatných inhibítoroch JAK nie.

Konečné výsledky dokončenej štúdie ORAL Surveillance potvrdili zistenia zaznamenané v predbežnej analýze. S ostatnými inhibítormi JAK neboli vykonané žiadne randomizované kontrolované štúdie, v ktorých by sa špecificky posudzovali výhrady týkajúce sa bezpečnosti, ktoré sú predmetom záujmu. Sprístupnené však boli predbežné výsledky pre baricitinib z pozorovacej štúdie I4V-MC-B023 (B023), v ktorej sa preukázala zvýšená miera MACE a VTE pri liečbe baricitinibom v porovnaní s TNFi u pacientov s RA. Preto bolo iniciované postúpenie veci týkajúce sa bezpečnosti s cieľom posúdiť, či výhrady týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s MACE, VTE, závažnými infekciami, malignitami a mortalitou pozorovanými u pacientov s reumatoidnou artritídou pri liečbe tofacitinibom sú účinkom triedy, a posúdiť jeho vplyv na pomer prínosu a rizika inhibítorov JAK používaných pri liečbe chronických zápalových porúch.

Po posúdení aktuálne dostupných mechanistických údajov spolu so súčasnými poznatkami o bezpečnostných profiloch týchto látok považuje výbor PRAC hlavné udalosti týkajúce sa bezpečnosti

zaznamenané pri liečbe tofacitinibom v štúdiu ORAL

Surveillance za všeobecné účinky triedy inhibítorov JAK. Toto stanovisko podporila aj skupina odborníkov ad hoc.

Uznáva sa, že rozsah, v akom možno údaje zo štúdie ORAL Surveillance s tofacitinibom týkajúce sa MACE, VTE, závažných infekcií, malignít a mortality uplatniť na všetky inhibítory JAK schválené na liečbu zápalových ochorení v cieľových populáciách, závisí aj od podobností príslušných populácií vrátane prítomnosti rizikových faktorov pre výskyt pozorovaných nežiaducich udalostí. Populácia v štúdiu ORAL Surveillance sa celkovo považuje za dostatočne podobnú populáciám, na ktoré sa vzťahujú indikácie artritídy RA a PsA u dospelých, aby bola možná extrapolácia údajov. Cieľové populácie ostatných reumatických porúch a UC sa považujú za dostatočne podobné, pokiaľ ide o dôležité charakteristiky ochorenia a východiskové rizikové faktory, aby boli údaje zo štúdie ORAL Surveillance relevantné.

V populácii s AD je prevalencia rizikových faktorov (vrátane veku a komorbidít) odlišná oproti populácii s RA, čo sa vysvetľuje najmä nižším vekom a rozdielmi špecifickými pre ochorenie. Pacienti s AD sú už v dôsledku svojho základného ochorenia vystavení zvýšenému riziku kardiovaskulárnych komorbidít v porovnaní s celkovou populáciou (napr. Ivert a kol., 2019), čo podporuje extrapoláciu zistení pre RA v štúdiu ORAL Surveillance na AD. Pokiaľ ide o liečbu závažnej AA, výbor PRAC uznal, že táto skupina pacientov má vo všeobecnosti menej rizikových faktorov pre hlavné závažné výsledky z hľadiska bezpečnosti v porovnaní napr. s pacientmi s RA, pretože prinajmenšom nesúvisia so základným ochorením.

Ako však zdôraznila aj skupina odborníkov ad hoc, ak má pacient rizikové faktory pri ktorejkoľvek zo schválených indikácií, bol by tento pacient rovnako vystavený riziku zistení týkajúcich sa bezpečnosti, na ktoré je toto preskúmanie zamerané. Inhibítory JAK sa používajú v indikáciách vyžadujúcich chronickú liečbu, ktorej sú pacienti bez rizikových faktorov potenciálne dlhodobo vystavení. Preto aj malé zvýšenie absolútneho rizika závažných nežiaducich udalostí môže byť klinicky významné. Tieto riziká sa monitorujú a budú podrobnejšie charakterizované v prebiehajúcich štúdiách PASS.

Keďže udalosti týkajúce sa bezpečnosti sa považujú za účinky triedy a keďže rizikové faktory týchto udalostí sa môžu objaviť v populáciách liečených ktorýmkoľvek inhibítorom JAK, výbor PRAC dospel k záveru, že tieto dôležité výhrady týkajúce sa bezpečnosti sú relevantné pre všetky schválené indikácie vrátane populácií s AD a AA.

Vplyv účinkov triedy na pomer prínosu a rizika všetkých inhibítorov JAK, ktoré sú predmetom preskúmania

Pokiaľ ide o prínosy inhibítorov JAK, v rámci tohto preskúmania sa neobjavili žiadne nové údaje. Je dôležité, že ich prínosy sa vo všeobecnosti zdajú byť klinicky relevantné aj pre osoby, ktoré neodpovedajú na anti-TNF (pri nedermatologických indikáciách) alebo na predchádzajúcu systémovú liečbu AD.

Keďže z údajov zo štúdie ORAL Surveillance vyplýva, že riziká hlavných výsledkov z hľadiska bezpečnosti sa zvyšujú s dávkou, odporúča sa zmeniť súčasné pokyny týkajúce sa dávkovania (časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku) pre všetky lieky s cieľom znížiť dávku u pacientov s rizikovými faktormi pre MACE, VTE alebo malignitu a v prípade potreby u pacientov vo veku od 65 rokov.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku) boli aktualizované pre všetky lieky tak, aby boli v súlade so súčasnými odporúčaniami pre použitie tofacitinibu na základe štúdie ORAL Surveillance. V súčasnosti sa odporúča, aby sa tofacitinib používal u pacientov starších ako 65 rokov, u pacientov, ktorí v súčasnosti fajčia alebo v minulosti fajčili, a u pacientov s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi len vtedy, ak nie sú k dispozícii vhodné

alternatívy liečby. U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE sa odporúča postupovať obozretne.

Skupina odborníkov ad hoc (AHEG) tiež odporučila posilniť existujúce upozornenie týkajúce sa lieku Xeljanz tak, aby sa v ňom uvádzalo, že liek sa má používať opatrne u pacientov s rizikovými faktormi a starších ako 50 rokov, a to v súlade s kritériami pre zaradenie v štúdiu ORAL Surveillance. Na pacientov s podobnými rizikovými faktormi, ako sú rizikové faktory uvedené v štúdiu ORAL Surveillance, je však už zamerané aktuálne upozornenie týkajúce sa tofacitinibu, ako je uvedené vyššie.

Upozornenia odporúčané v tomto preskúmaní i tak zahŕňali niektoré aktualizácie existujúceho upozornenia pre tofacitinib:

- Upozornenie týkajúce sa MACE sa aktualizuje tak, aby zahŕňalo *aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze* ako rizikový faktor, čo je podporené post-hoc analýzou štúdie ORAL Surveillance.
- Upozornenia týkajúce sa MACE a malignít boli aktualizované tak, aby poukázali na to, že rizikové faktory sa vzťahujú na *dlhodobých* fajčiarov v súlade s dlhým trvaním fajčenia u pacientov v štúdiu ORAL Surveillance.
- Mortalita z akejkoľvek príčiny je doplnená ako riziko pre pacientov vo veku od 65 rokov.
- Rizikové faktory pre VTE boli aktualizované tak, aby sa vylúčili faktory, ktoré sa prekrývajú s malignitou a MACE, aby sa predišlo nezrovnalostiam v informáciách pri jednotlivých upozorneniach, keďže sa poskytujú rôzne odporúčania.

S cieľom osobitne zdôrazniť aspekty, ktoré sú pre predpisujúcich lekárov pred použitím uvedených inhibítorov JAK a počas neho najdôležitejšie, odporučil výbor PRAC doplniť do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 4.4 upozornenie v rámečku, v ktorom budú uvedené skupiny pacientov, ktorým sa majú inhibítory JAK podávať len vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne iné alternatívy liečby.

Zvážil sa vplyv výhrad týkajúcich sa bezpečnosti identifikovaných v štúdiu ORAL Surveillance vo všetkých schválených indikáciách pre všetky preskúmané inhibítory JAK. Výbor PRAC uznal skutočnosť, na ktorú poukázala aj skupina AHEG, že populácia štúdie ORAL Surveillance predstavuje populáciu s vysokým rizikom vzniku CV, ktorá vzhľadom na kritériá pre zaradenie nezahŕňala osoby s nízkym rizikom CV. V tejto obohatenej populácii, pokiaľ ide o riziko CV, bolo priemerné trvanie ochorenia RA viac ako 10 rokov (Ytterberg a kol. 2022), čo by sa mohlo v mnohých aspektoch líšiť od populácií v EÚ, na ktoré sú zamerané schválené indikácie inhibítorov JAK. Výbor PRAC tiež konštatoval, že veľkosť absolútnych rizík pozorovaných v štúdiu ORAL Surveillance je pravdepodobne menšia v populáciách s nižším východiskovým rizikom. Hlavnou výzvou je odhadnúť veľkosť absolútnych rizík v rôznych skupinách pacientov s nižším východiskovým rizikom a charakteristiky ochorenia na váženie týchto rizík v porovnaní s pozorovanými/očakávanými prínosmi a na vyvodenie záveru o primeraných opatreniach na zmiernenie rizika. Na toto hodnotenie možno čerpať určité usmernenie z post hoc analýzy podskupín v štúdiu ORAL Surveillance, ale existujú aj nejasnosti vyplývajúce napr. z možného stupňa zovšeobecnenia údajov zo štúdie ORAL Surveillance pre všetky populácie, na ktoré sa zameriavajú schválené indikácie inhibítorov JAK.

Po zohľadnení všetkých dostupných údajov a názoru skupiny AHEG výbor PRAC usúdil, že vhodnejší je prístup sústredený na väčšiu presnosť a zameranie na ľahko identifikovateľné jednotlivé rizikové faktory, než obmedzenie použitia v jednotlivých cieľových populáciách, aby sa zachoval pozitívny pomer prínosu a rizika bez toho, aby boli pacienti s nízkym rizikom nežiaducich udalostí pripravení o účinnú možnosť liečby. Výbor PRAC preto odporučil zaviesť upozornenia platné pre pacientov s určitými rizikovými faktormi v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku pre *všetky* schválené

inhibítory JAK s cieľom pomôcť predpisujúcim lekárom pri hodnotení prínosov a rizík pre jednotlivého pacienta.

V prípade všetkých liekov výbor PRAC odporučil aj aktualizáciu kľúčových prvkov existujúcich vzdelávacích materiálov podľa opatrení na minimalizovanie rizík odporúčaných v rámci tohto postupu, aby sa aktualizovali existujúce štúdie PASS s cieľom monitorovať nové identifikované riziká a aby sa aktualizovali existujúce štúdie o používaní lieku (DUS) alebo aby sa realizovala nová štúdia DUS, pokiaľ nie sú žiadne k dispozícii, na vyhodnotenie účinnosti novo odporúčaných opatrení na minimalizovanie rizík. Výbor PRAC vzal na vedomie odporúčanie skupiny AHEG, aby sa zvažili ďalšie farmakovigilančné činnosti. Výbor PRAC však nepovažoval takéto ďalšie činnosti za potrebné, pretože s uvedenými piatimi inhibítormi JAK prebieha niekoľko štúdií PASS. Výbor PRAC súhlasil s tým, že zdravotníckym pracovníkom sa má distribuovať list DHPC s cieľom informovať ich o odporúčaných opatreniach na minimalizovanie rizík.

Pomer prínosu a rizika jednotlivých inhibítorov JAK, ktoré sú predmetom preskúmania

Cibinqo (abrocitinib)

Liek Cibinqo bol nedávno povolený na liečbu AD. Pokiaľ ide o prínos, preukázalo sa, že abrocitinib je účinný pri liečbe **AD**, a to v štúdiách s monoterapiou aj kombinovanou liečbou. Účinky u pacientov, ktorí v minulosti dostávali systémovú imunosupresívnu liečbu, boli konzistentné s výsledkami v celkovej skúmanej populácii. Dlhodobá prevencia vzplanutia AD bola dosiahnutá u väčšiny pacientov režimom indukčnej a udržiavacej liečby. Liek je v súčasnosti povolený v dávke 200 mg denne na indukčnú liečbu s cieľom rýchlo dosiahnuť kontrolu ochorenia a s následným znížením dávky na najnižšiu účinnú dávku u väčšiny pacientov na udržiavaciu liečbu. Pre pacientov vo veku od 65 rokov sa odporúča začiatková dávka 100 mg jedenkrát denne a iné skupiny pacientov, pre ktoré môže byť prínosom začiatková dávka 100 mg, sú uvedené odkazom na časti 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Pokiaľ ide o stanovené riziká, dostupné údaje o dlhodobej bezpečnosti sú obmedzené.

Tromboembolické udalosti vrátane pľúcnej embólie sú však už uvedené ako menej časté nežiaduce reakcie na liek (ADR). Okrem toho sú už ako ADR uvedené herpes zoster vrátane očného herpes zoster (časté) a pneumónia (menej časté). Pokiaľ ide o MACE, hoci údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, ešte nemajú potrebnú zrelosť na konečný záver, existuje trend závislosti od dávky a vyšší výskyt ako v porovnávacom ramene v štúdiách.

Vzhľadom na výsledky štúdie ORAL Surveillance, z ktorých vyplýva, že zvýšené riziko niektorých hlavných výhod týkajúcich sa bezpečnosti sa prejavilo až po viac ako dvoch rokoch liečby, existujú nejasnosti týkajúce sa dlhodobej bezpečnosti pri liečbe abrocitinibom. Keďže sa však výsledky tejto štúdie považujú za relevantné pre všetky látky, ktorých sa toto postúpenie veci týka, hlavné výsledky sa považujú za výhrady týkajúce sa bezpečnosti aj pre abrocitinib. Výbor PRAC preto odporučil aktualizovať informácie o lieku s cieľom zaviesť upozornenia v celej triede inhibítorov JAK. Po preskúmaní konkrétnych údajov týkajúcich sa abrocitinibu v rámci tohto postupu boli vykonané aj ďalšie revízie upozornení na malignity a VTE (časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Keďže z údajov zo štúdie ORAL Surveillance vyplýva, že riziká týkajúce sa hlavných výsledkov z hľadiska bezpečnosti, MACE, VTE a malignity, sa zvyšujú s dávkou, výbor PRAC okrem toho odporučil aktualizovať dávkovanie (časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku) s cieľom odporučiť začiatkovú dávku 100 mg u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity a zväziť použitie dávky 200 mg u pacientov, pre ktorých by vyššia dávka bola najviac prínosná, t. j. u pacientov s vysokou záťažou ochorením, ale bez vyššieho rizika MACE, VTE a malignity, alebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku 100 mg. Dávka sa má znížiť na 100 mg raz denne po dosiahnutí kontroly ochorenia. Výbor PRAC okrem toho odporučil podávať 100 mg jedenkrát denne pacientom vo veku od 65 rokov.

Jyseleca (filgotinib)

Pokiaľ ide o stanovený prínos filgotinibu, dostupné údaje dokazujú, že filgotinib je účinným liekom na **RA** a **UC**. Celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, navyše dokazujú, že pre pacientov s RA alebo UC, ktorí nedosiahli terapeutickú odpoveď na inhibítor TNF, by stále mohla byť prínosná liečba filgotinibom. Odporúčaná dávka lieku Jyseleca je v súčasnosti 200 mg jedenkrát denne. U pacientov vo veku od 75 rokov sa odporúča začiatková dávka 100 mg.

Hlavné výsledky z hľadiska bezpečnosti v štúdií ORAL Surveillance so zvýšeným rizikom VTE, MACE, závažných infekcií a malignity pri použití tofacitinibu v porovnaní s TNFi) sa považujú za účinky triedy relevantné pre všetky inhibítory JAK v schválených indikáciách a časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa aktualizuje doplnením upozornení na účinky triedy. Časť 4.8 súhrnu

charakteristických vlastností lieku sa aktualizuje na základe preskúmania údajov špecifických pre filgotinib v rámci tohto postupu s cieľom doplniť sepsu ako ADR (frekvencia: menej časté).

Keďže z údajov zo štúdie ORAL Surveillance vyplýva, že riziká MCAE, VTE a malignity sa zvyšujú s dávkou, výbor PRAC odporučil podávanie dávky 100 mg raz denne na liečbu RA a udržiavaciu liečbu UC u pacientov so zvýšeným rizikom VTE, MACE, malignity a u pacientov vo veku od 65 rokov. V prípade nedostatočnej kontroly ochorenia sa dávka môže zvýšiť na 200 mg raz denne. Pri dlhodobej liečbe sa má použiť najnižšia účinná dávka.

Olumiant (baricitinib)

Pokiaľ ide o stanovené prínosy baricitinibu, dostupné údaje dokazujú, že baricitinib je v schválených indikáciách účinným liekom.

V prípade **AD** sa na základe klinických štúdií pomer prínosu a rizika baricitinibu považoval za pozitívny u pacientov liečených systémovou liečbou (cyklosporínom) pred baricitinibom. Dupilumab bol druhým dostupným schváleným systémovým liekom v čase žiadosti pre baricitinib. Žiadne štúdie na priame porovnanie liekov s cyklosporínom ani dupilumabom sa neuskutočnili. Pokiaľ ide o účinnosť u pacientov s AD liečených systémovou liečbou pred baricitinibom, do programu vývoja boli zaradení pacienti, ktorí sú kandidátmi len na systémovú liečbu. V súbore všetkých údajov o BARI AD absolvovalo 51 % pacientov predchádzajúcu liečbu a uskutočnila sa jedna štúdia s pacientmi, ktorí boli v minulosti liečení cyklosporínom. V tejto štúdii bol podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre EASI75 v 16. týždni, výrazne vyšší než s placebom a sekundárne výsledky tieto zistenia podporili. Účinky trvali najmenej 52 týždňov.

V prípade **AA** sa v dvoch hlavných štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo 1 200 dospelých so závažnou alopeciou areata, preukázalo, že baricitinib je účinný pri znižovaní vypadávania vlasov v porovnaní s placebom. V týchto štúdiách sa po 36 týždňoch liečby miera vypadávania vlasov znížila z viac ako 50 % na menej ako 20 % vlasov na hlave u 34 % účastníkov, ktorí užívali 4 mg baricitinibu, a u 20 % účastníkov, ktorí užívali 2 mg baricitinibu, v porovnaní so 4 % účastníkov, ktorí užívali placebo.

Hlavný zdrojom pre porovnanie bezpečnosti baricitinibu a TNFi je v súčasnosti pozorovacia štúdia B023 pri liečbe **RA**, z ktorej vyplýva zvýšené riziko MACE (IRR 0,92; 1,27 – 2,91) a VTE (IRR 1,34; 0,84 – 2,14) pre baricitinib oproti TNFi. Toto vyššie riziko VTE sa zistilo aj v klinickom skúšaní, v ktorom sa priamo porovnávali baricitinib a TNFi. VTE je už uvádzaná/známa ADR pre baricitinib a je uvedená v informáciách o lieku. Pozorované zvýšené riziká MACE a VTE sú navyše podľa všetkého konzistentné pre tofacitinib a baricitinib a vzhľadom na predpokladaný účinok triedy inhibítorov JAK. Hlavné výsledky z hľadiska bezpečnosti v štúdii ORAL Surveillance sa považujú za relevantné aj pre baricitinib. A konečne, k dispozícii sú údaje, z ktorých vyplýva, že baricitinib má klinicky významný účinok aj u pacientov s predchádzajúcou nedostatočnou odpoveďou na adalimumab (TNFi).

Hlavné výsledky z hľadiska bezpečnosti v štúdii ORAL Surveillance (zvýšené riziko VTE, MACE, závažných infekcií a malignity (okrem NMSC) pri liečbe tofacitinibom v porovnaní s TNFi) sa celkovo považujú za účinky triedy všetkých inhibítorov JAK. Dostupné údaje o baricitinibe z klinických štúdií navyše vykazujú trendy zvýšeného výskytu niektorých nežiaducich udalostí, ktoré sú predmetom záujmu, aj pri liečbe baricitinibom. Výbor PRAC preto odporučil aktualizovať informácie o lieku s cieľom zaviesť upozornenia v celej triede inhibítorov JAK a tak, aby sa vzťahovali na všetky indikácie baricitinibu vrátane indikácie AA.

Keďže z údajov zo štúdie ORAL Surveillance vyplýva, že riziká hlavných výsledkov z hľadiska bezpečnosti, MACE, VTE a malignity sa zvyšujú s dávkou, súčasné odporúčanie použiť dávku 2 mg u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa aktualizuje tak, že sa použitie nižšej dávky 2 mg raz denne odporúča u pacientov vo veku od 65 rokov a u pacientov so vyšším rizikom VTE, MACE a malignity. Pri nedostatočnej odpovedi sa môže zvážiť použitie dávky 4 mg raz denne.

Rinvoq (upadacitinib)

Celkový prínos liečby upadacitinibom sa v rámci súčasného postupu považuje za nezmenený, čiže je v súlade s prezentáciou údajov o účinnosti v časti 5.1 schváleného súhrnu charakteristických vlastností lieku. Údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, dokazujú prínos upadacitinibu aj u pacientov s RA, PsA a AS, ktorí v minulosti nedosiahli terapeutickú odpoveď na inhibítory TNF.

Pokiaľ ide o **AD**, upadacitinib má klinicky významnú účinnosť s krátkym nástupom a podáva sa perorálne. Ďalej však dlhodobá bezpečnosť upadacitinibu v súčasnosti nie je stanovená, čo predstavuje ďalšiu neistotu.

Pokiaľ ide o nedávno schválené indikácie, t. j. UC a nr-axSpA, bezpečnostný profil a výhrady týkajúce sa pomeru prínosu a rizika sa zhodujú s profilom a výhradami v ostatných schválených indikáciách.

Ako sa konštatuje v súčasnom preskúmaní, hlavné výsledky z hľadiska bezpečnosti na základe údajov zo štúdie ORAL Surveillance sa považujú za účinky triedy všetkých inhibítorov JAK. Aj dostupné údaje z klinických štúdií s upadacitinibom podporujú tieto výhrady ako hlavné výhrady týkajúce sa bezpečnosti. Výbor PRAC preto odporučil aktualizovať informácie o lieku s cieľom zaviesť upozornenia v celej triede inhibítorov JAK. Ďalšie revízie znenia upozornení týkajúcich sa závažných infekcií a malignity v častiach 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku boli vykonané po preskúmaní údajov špecifických pre upadacitinib tak, že boli doplnené sepsa (frekvencia: menej časté) a NMSC (frekvencia: časté) ako ADR.

Keďže udalosti týkajúce sa bezpečnosti MACE, VTE a malignita, ktoré boli pozorované v štúdiu ORAL Surveillance a ktoré sa považujú za relevantné pre triedu inhibítorov JAK, sú závislé od dávky, výbor PRAC odporučil aktualizovať dávkovanie (časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku) lieku Rinvoq s cieľom odporučiť na liečbu AD a udržiavaciu liečbu UC dávku 15 mg jedenkrát denne u pacientov s rizikovými faktormi pre VTE, MACE a malignitu. Dávku 30 mg jedenkrát denne možno zvážiť u pacientov, pre ktorých by vyššia dávka bola najviac prínosná, t. j. u pacientov s vysokou záťažou ochorením, ale bez vyššieho rizika VTE, MACE a malignity, alebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku 15 mg. Odporúča sa tiež najnižšia účinná dávka pri udržiavacej liečbe obidvoch ochorení.

Xeljanz (tofacitinib)

Pokiaľ ide o stanovené prínosy tofacitinibu, dostupné údaje dokazujú, že tofacitinib je účinným liekom v schválených indikáciách. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh teraz poskytol aj dôkazy o účinnosti tofacitinibu u pacientov, ktorí v minulosti dostávali TNFi.

Konečné výsledky štúdie ORAL Surveillance (A3921133) ukazujú zvýšený výskyt závažných bezpečnostných rizík, ktoré sú známymi ADR na tofacitinib, vrátane MACE, MI, VTE, malignity a úmrtia, NMSC a závažných infekcií u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s TNFi, pričom tento vzorec bol pozorovaný pri obidvoch schválených dávkach tofacitinibu (t. j. 5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne). Závislosť od dávky bola zaznamenaná v súvislosti s niekoľkými výsledkami z hľadiska bezpečnosti, pričom riziko mortality z akejkoľvek príčiny, tromboembolických udalostí a závažných infekcií bolo pri dávke tofacitinibu 10 mg dvakrát denne zvýšené v porovnaní s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denne a TNFi.

Súhrn charakteristických vlastností lieku tofacitinib sa aktualizuje tak, aby zahŕňal konečné výsledky štúdie ORAL Surveillance v častiach 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Existujúce upozornenie týkajúce sa VTE, malignít a MACE v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa aktualizuje tak, ako sa uvádza vyššie.

Výbor PRAC ďalej odporučil aktualizovať odporúčanie týkajúce sa dávkovania v prípade udržiavacej dávky 10 mg dvakrát denne u pacientov s UC v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku tak, aby bolo v súlade s upozoreniami o MACE a malignitách v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Výbor PRAC celkovo dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz zostáva pozitívny, pod podmienkou zmien v informáciách o lieku a zavedenia opatrení na minimalizovanie rizík odporúčaných výborom PRAC.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor PRAC zvážil postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov o inhibítoroch JAK používaných na liečbu zápalových porúch. Dotknuté lieky sú Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz.
- Výbor PRAC zvážil všetky údaje predložené počas postúpenia veci v súvislosti s rizikami závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE), venózne tromboembólie (VTE), malignity, závažných infekcií a mortality z akejkoľvek príčiny. Patrili k nim odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a počas ústnych vysvetlení, ako aj výsledok stretnutia skupiny odborníkov ad hoc.
- Výbor PRAC dospel k záveru, že na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sa zvýšené riziko MACE, VTE, malignity, závažných infekcií a mortality z akejkoľvek príčiny zaznamenané v štúdiu ORAL Surveillance pri užívaní tofacitinibu v porovnaní s inhibítormi TNF považuje za účinok charakteristický pre triedu inhibítorov JAK. Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že tieto zistenia o bezpečnosti pozorované u pacientov s reumatoidnou artritídou sa vzťahujú na všetky schválené indikácie inhibítorov JAK používaných na liečbu chronických zápalových porúch. Veľkosť absolútneho rizika však závisí od základného rizika v príslušných populáciách.
- Na minimalizovanie týchto rizík výbor PRAC odporučil zaviesť pre všetky inhibítory JAK zahrnuté do tohto preskúmania upozornenie, že u pacientov vo veku od 65 rokov, ktorí v súčasnosti fajčia alebo v minulosti dlhodobo fajčili, majú aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze alebo iné kardiovaskulárne rizikové faktory alebo iné rizikové faktory malignity (napr. malignita v súčasnosti alebo v anamnéze), sa tieto lieky majú používať len v prípade, ak nie sú k dispozícii vhodné alternatívy liečby. U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE okrem tých, ktoré sú uvedené vyššie, sa odporúča postupovať opatrne.
- Výbor PRAC odporučil revidovať súčasné odporúčanie týkajúce sa dávkovania s cieľom znížiť dávku v určitých skupinách pacientov s rizikovými faktormi, keďže výskyt MACE, VTE, malignít, závažných infekcií a mortality z akejkoľvek príčiny bol pozorovaný spôsobom závislým od dávky.
 - V prípade lieku Cibinqo sa odporúča nižšia začiatková dávka u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity s možnosťou zvýšenia dávky v prípade nedostatočnej odpovede. Nižšia dávka sa odporúča u pacientov vo veku od 65 rokov.
 - V prípade lieku Jyseleca sa pri liečbe RA a udržiavacej liečbe UC odporúča nižšia dávka u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity a u pacientov vo veku od 65 rokov s možnosťou zvýšenia dávky v prípade nedostatočnej odpovede.

- V prípade lieku Olumiant sa odporúča nižšia dávka u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity, u pacientov od veku 65 rokov a u pacientov s chronickými a opakujúcimi sa infekciami s možnosťou zvýšenia dávky v prípade nedostatočnej odpovede.
 - V prípade lieku Rinvoq sa pri liečbe AD a udržiavacej liečbe UC odporúča nižšia dávka u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE, malignity a u pacientov vo veku od 65 rokov s možnosťou zvýšenia dávky v prípade nedostatočnej odpovede.
 - V prípade lieku Xeljanz sa vysoká dávka už neodporúča na liečbu pacientov s ulceróznou kolitídou s CV rizikovými faktormi a rizikovými faktormi malignity, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba.
- Na základe predložených klinických údajov výbor PRAC odporučil uviesť nové nežiaduce reakcie v prípade lieku Jyseleca doplnením sepsy (frekvencia: menej časté) a v prípade lieku Rinvoq doplnením sepsy (frekvencia: menej časté) a nemalígneho karcinómu kože (frekvencia: časté).
 - Výbor PRAC odporučil náležitú aktualizáciu kľúčových prvkov vzdelávacích materiálov.
 - Výbor PRAC odporučil náležité aktualizácie plánov riadenia rizík vrátane štúdií o používaní lieku.
 - Výbor PRAC schválil priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom spolu s lehotami na jeho distribúciu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz

- je priaznivý, pod podmienkou zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík opísaných vyššie.

Stanovisko výboru CHMP

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