



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 Μαρτίου 2023
EMA/142279/2023

Ο EMA επιβεβαιώνει τα μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με τους αναστολείς κινάσης Janus που χορηγούνται για χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές

Στις 23 Ιανουαρίου 2023, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του EMA ενέκρινε τα μέτρα που προτάθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με τους αναστολείς της κινάσης Janus (JAK), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, θρόμβους αίματος, καρκίνο και σοβαρές λοιμώξεις.

Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στους ακόλουθους ασθενείς μόνον εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες: σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε όσους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο), σε όσους καπνίζουν ή κάπνιζαν για μεγάλο χρονικό διάστημα στο παρελθόν και σε όσους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.

Πέραν των ασθενών που αναφέρονται παραπάνω, οι αναστολείς JAK θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβων αίματος στους πνεύμονες και σε εν τω βάθει φλέβες (φλεβική θρομβοεμβολή, ΦΘΕ). Επιπλέον, οι δόσεις πρέπει να μειώνονται σε ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ, καρκίνου ή σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων, στο μέτρο του δυνατού.

Οι συστάσεις διατυπώθηκαν κατόπιν της επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των τελικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από μια κλινική δοκιμή¹ του αναστολέα JAK Xeljanz (τοφαστινίμη) και των προκαταρκτικών ευρημάτων μιας μελέτης παρατήρησης σχετικά με το Olumiant. Η επανεξέταση περιλάμβανε επίσης τις συμβουλές μιας ομάδας από εμπειρογνώμονες ρευματολόγους, δερματολόγους, γαστρεντερολόγους και εκπροσώπους ασθενών.

Η επανεξέταση επιβεβαίωσε ότι το Xeljanz αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων, καρκίνου, φλεβικής θρομβοεμβολής, σοβαρών λοιμώξεων και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας σε σύγκριση με τα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-άλφα). Ο EMA έχει πλέον καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω

¹ Ytterberg SR, κ.ά. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022, 386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια ισχύουν για όλες τις εγκεκριμένες χρήσεις των αναστολέων JAK σε χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία).

Οι πληροφορίες προϊόντος για τους αναστολείς JAK που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών θα επικαιροποιηθούν με τις νέες συστάσεις και προειδοποιήσεις. Επιπλέον, το εκπαιδευτικό υλικό για τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας θα αναθεωρηθεί αναλόγως.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Έχει διαπιστωθεί ότι οι αναστολείς της κινάσης Janus (JAK) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο), καρκίνου, θρόμβων αίματος στους πνεύμονες και σε εν τω βάθει φλέβες, σοβαρών λοιμώξεων και θανάτου σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF-άλφα.
- Οι εν λόγω αναστολείς JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq και Jyseleca) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μίας ή περισσότερων από τις ακόλουθες χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία.
- Εάν είστε 65 ετών και άνω, διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσετε σοβαρά καρδιαγγειακά προβλήματα ή καρκίνο, ή εάν καπνίζετε ή έχετε καπνίσει για μεγάλο χρονικό διάστημα στο παρελθόν, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνον εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για εσάς.
- Εάν έχετε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση του αναστολέα JAK ή να αλλάξει τη θεραπεία, ανάλογα με τη φλεγμονώδη διαταραχή σας και τον αναστολέα JAK που λαμβάνετε για την αντιμετώπισή της.
- Εάν, σε οποιοδήποτε στάδιο της θεραπείας, εμφανίσετε πόνο ή αίσθηση σφίξεως στον θώρακα (που μπορεί να εξαπλωθεί στα χέρια, στη γνάθο, στον αυχένα και στην πλάτη), δυσκολία στην αναπνοή, κρύο ιδρώτα, ζάλη, ξαφνική αδυναμία στα χέρια και τα πόδια ή δυσκολία στην ομιλία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Να εξετάζετε το δέρμα σας περιοδικά και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε νέα δερματικά εξογκώματα.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τη θεραπεία σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Στο πλαίσιο της επανεξέτασης του EMA διαπιστώθηκε ότι, σε σύγκριση με τους αναστολείς TNF-άλφα, οι αναστολείς της κινάσης Janus (JAK) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλική αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία) συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE), φλεβικού θρομβοεμβολισμού (VTE), κακοήθειας, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας.

- Στην επανεξέταση συμπεριλήφθηκαν τα τελικά αποτελέσματα από μια ανοιχτή κλινική δοκιμή (μελέτη ORAL Surveillance)² του αναστολέα JAK Xeljanz (τοφασιτινίμη) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τα οποία διαπίστωσαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών με το Xeljanz από ό,τι με τους αναστολείς TNF-άλφα.
- Τα προκαταρκτικά ευρήματα μιας μελέτης παρατήρησης (B023) σχετικά με έναν άλλο αναστολέα JAK, το Olumiant (μπαριστινίμη), υποδεικνύουν επίσης αυξημένο κίνδυνο MACE και φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία με Olumiant σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του TNF-άλφα.
- Ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν ισχύουν για όλους τους αναστολείς JAK που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών.
- Τα εν λόγω φάρμακα (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq και Jyseleca) πρέπει να χορηγούνται μόνο στους ακόλουθους ασθενείς, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές: ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς που καπνίζουν ή έχουν καπνίσει για μεγάλο χρονικό διάστημα στο παρελθόν, ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας. Εκτός από τους προαναφερόμενους ασθενείς, συνιστάται επίσης η προσεκτική χρήση σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ.
- Εάν απαιτείται η χορήγηση αναστολέων JAK σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, ενδέχεται να συνιστάται μικρότερη δόση, ανάλογα με το φάρμακο, την ένδειξη και τον συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου.
- Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τους κινδύνους που συνδέονται με τους αναστολείς JAK.
- Συνιστάται οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να εξετάζουν περιοδικά το δέρμα των ασθενών τους για να διαπιστώσουν τυχόν ενδείξεις καρκίνου του δέρματος, ιδίως σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος.
- Θα αποσταλεί επιστολή σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν τα εν λόγω φάρμακα για να ενημερωθούν σχετικά με το αποτέλεσμα της επανεξέτασης. Οι πλήρεις θεραπευτικές συστάσεις θα περιλαμβάνονται στην επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο εκπαιδευτικό υλικό για τα αντίστοιχα προϊόντα.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα

Οι αναστολείς κινάσης Janus που υπόκεινται στην επανεξέταση είναι τα Cibinqo (αμπροσιτινίμη), Jyseleca (φιλγκοτινίμη), Olumiant (μπαριστινίμη), Rinvoq (ουπαδασιτινίμη) και Xeljanz (τοφασιτινίμη). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία). Οι δραστικές ουσίες αυτών των φαρμάκων αναστέλλουν τη δράση των ενζύμων που είναι γνωστά ως κινάσες Janus.

² Ytterberg SR, κ.ά. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022, 386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

Τα ένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία φλεγμονής στις εν λόγω διαταραχές. Αναστέλλοντας τη δράση των ενζύμων, τα φάρμακα βοηθούν στη μείωση της φλεγμονής και άλλων συμπτωμάτων που προκαλούνται από τις εν λόγω διαταραχές.

Ορισμένοι αναστολείς JAK (Jakavi και Inrebic) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών. Η επανεξέταση δεν περιλάμβανε αυτά τα φάρμακα. Η επανεξέταση δεν κάλυψε επίσης τη χρήση του Olumiant στη βραχυχρόνια θεραπεία της COVID-19, το οποίο τελούσε εκείνη τη στιγμή υπό την [αξιολόγηση](#) του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση των αναστολέων JAK στη θεραπεία φλεγμονωδών διαταραχών κινήθηκε κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (ΕΚ) σύμφωνα με το [άρθρο 20 του κανονισμού \(ΕΚ\) αριθ. 726/2004](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η οποία είναι αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, και η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων στις 27 Οκτωβρίου 2022. Οι συστάσεις της PRAC διαβιβάστηκαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση. Η CHMP ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Κατόπιν περαιτέρω επανεξέτασης της σύστασής της τον Οκτώβριο του 2022, η PRAC εξέδωσε επικαιροποίηση στις 12 Ιανουαρίου 2023 για την περαιτέρω εναρμόνιση των δοσολογικών συστάσεων για τα φάρμακα που αφορά η διαδικασία. Οι αναθεωρημένες συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη CHMP, η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία στις 10 Μαρτίου 2023 εξέδωσε οριστική και νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.