



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 marca 2023 r.
EMA/142279/2023

EMA potwierdza środki służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów kinazy Janusowej w przewlekłych chorobach zapalnych

W dniu 23 stycznia 2023 r. Komitet EMA ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził środki zalecane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w celu zminimalizowania ryzyka poważnych działań niepożądanych związanych z inhibitorami kinazy janusowej (JAK) stosowanymi w leczeniu kilku przewlekłych chorób zapalnych. Te działania niepożądane obejmują schorzenia układu krążenia, zakrzepy krwi, nowotwory i poważne zakażenia.

Leki te należy stosować u następujących pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie metody leczenia: u osób powyżej 65. roku życia, osób ze zwiększonym ryzykiem poważnych chorób sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca lub udar), osób, które pałą lub paliły przez długi czas w przeszłości i osób, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka.

Inhibitory JAK należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepów w płucach i żyłach głębokich (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) z wyjątkiem wymienionych powyżej. Ponadto należy, w miarę możliwości, zmniejszyć dawki w grupach pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, nowotworu lub poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Zalecenia wynikają z oceny dostępnych danych, w tym wyników końcowych badania klinicznego¹ dotyczącego inhibitora JAK Xeljanz (tofacytynib), i wstępnych wyników badania obserwacyjnego z udziałem leku Olumiant. W ocenie uwzględniono również porady grupy ekspertów, w skład której wchodzi reumatolodzy, dermatolodzy, gastroenterolodzy i przedstawiciele pacjentów.

Ocena potwierdziła, że lek Xeljanz zwiększa ryzyko poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych, nowotworu, żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, ciężkich zakażeń i zgonu bez konkretnej przyczyny w porównaniu z lekami należącymi do klasy inhibitorów TNF-alfa. EMA uznała obecnie, że te dane dotyczące bezpieczeństwa mają zastosowanie do wszystkich zatwierdzonych zastosowań inhibitorów JAK w przewlekłych chorobach zapalnych (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie

¹ Ytterberg SR, i wsp. Ryzyko chorób układu krążenia i raka związane ze stosowaniem tofacytynibu w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, atopowe zapalenie skóry i łysienie plackowate).

Informacja o produkcie dla inhibitorów JAK stosowanych w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych zostanie uzupełniona o nowe zalecenia i ostrzeżenia. Ponadto odpowiednio zweryfikowane zostaną materiały edukacyjne dla pacjentów i personelu medycznego.

Informacje dla pacjentów

- Stwierdzono, że inhibitory kinazy janusowej (JAK) stosowane w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych zwiększają ryzyko poważnych chorób układu krążenia (takich jak zawał serca lub udar), nowotworu, zakrzepów krwi w płucach i żyłach głębokich, poważnych zakażeń i zgonów w porównaniu z inhibitorami alfa TNF.
- Te inhibitory JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq i Jyseleca) stosuje się w leczeniu co najmniej jednego z następujących przewlekłych chorób zapalnych: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, atopowe zapalenie skóry i łysienie plackowate.
- Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat, jest narażony na zwiększone ryzyko poważnych chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów, a jeśli pali lub palił papierosy przez dłuższy czas w przeszłości, leki te należy przepisywać tylko wtedy, gdy nie ma odpowiednich alternatywnych metod leczenia.
- W przypadku niektórych czynników ryzyka u pacjenta lekarz może zmniejszyć dawkę inhibitora JAK lub zmienić leczenie w zależności od zaburzeń zapalnych i inhibitora JAK stosowanego do leczenia.
- Jeśli na jakimkolwiek etapie leczenia u pacjenta wystąpi ból lub ucisk w klatce piersiowej (który może rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję i plecy), duszność, zimny pot, oszołomienie, nagłe zawroty głowy, osłabienie rąk i nóg lub bełkotliwa mowa, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Należy okresowo badać skórę i poinformować lekarza o wystąpieniu nowych zmian na skórze.
- W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leczenia należy zwrócić się do lekarza.

Informacje dla personelu medycznego

- W wyniku oceny przeprowadzonej przez EMA stwierdzono, że w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa, inhibitory kinazy janusowej (JAK) stosowane w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, atopowe zapalenie skóry i łysienie plackowate) są związane z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nowotworów złośliwych, poważnych zakażeń i ogólnej śmiertelności.
- Ocena obejmowała wyniki końcowe z otwartego badania klinicznego (badanie ORAL Surveillance) inhibitora² JAK – Xeljanz (tofacytynib) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, które wykazały większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń po zastosowaniu leku Xeljanz w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa.

² Ytterberg SR, i wsp. Ryzyko chorób układu krążenia i raka związane ze stosowaniem tofacytynibu w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- Wstępne ustalenia z badania obserwacyjnego (B023) z udziałem innego inhibitora JAK Olumiant (baricitynib) również wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia MACE i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów poddanych terapii lekiem Olumiant w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF-alfa.
- EMA stwierdziła, że zidentyfikowane ryzyko ma zastosowanie do wszystkich inhibitorów JAK zatwierdzonych do leczenia przewlekłych chorób zapalnych.
- Leki te (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq i Jyseleca) należy stosować wyłącznie u następujących pacjentów, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia: u osób powyżej 65. roku życia, palących obecnie lub przez długi czas w przeszłości, z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub z innymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka albo z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej innymi niż wymienione powyżej.
- Jeśli u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka konieczne jest zastosowanie inhibitorów JAK, może być zalecana niższa dawka, w zależności od leku, wskazania i specyficznego czynnika ryzyka.
- Personel medyczny powinien omówić ze swoimi pacjentami ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów JAK.
- Zaleca się, aby personel medyczny przeprowadzał okresowe badania skóry pacjentów w celu wykrycia nowotworu skóry, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem wystąpienia raka skóry.
- Do wszystkich pracowników służby zdrowia, którzy mają przepisywać te leki, zostanie wysłane pismo informujące ich o wynikach oceny. Pełne zalecenia dotyczące leczenia zostaną zawarte w zaktualizowanej charakterystyce produktu leczniczego oraz w materiałach edukacyjnych dotyczących poszczególnych produktów.

Więcej informacji o lekach

Inhibitorami kinazy janusowej poddanymi niniejszej ocenie, są: Cibinqo (abrocitynib), Jyseleca (filgotynib), Olumiant (baricitynib), Rinvoq (upadacitinib) i Xeljanz (tofacitynib). Leki te są stosowane w leczeniu kilku przewlekłych chorób zapalnych (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, atopowe zapalenie skóry i łysienie). Działanie substancji czynnych w tych lekach polega na blokowaniu działania enzymów zwanych kinazami janusowymi. Enzymy te odgrywają ważną rolę w procesie stanów zapalnych występujących u tych zaburzeń. Blokując działanie enzymów, leki pomagają łagodzić stan zapalny i inne objawy tych zaburzeń.

Niektóre inhibitory JAK (Jakavi i Inrebic) są stosowane w leczeniu zaburzeń mieloproliferacyjnych; w ocenie nie uwzględniono tych leków. Ocena nie obejmowała również stosowania produktu Olumiant w krótkoterminowym leczeniu COVID-19, które było tamtym czasie poddane [analizie](#) przez EMA.

Więcej informacji o procedurze

Na wniosek Komisji Europejskiej (WE) na podstawie art. [20 rozporządzenia \(WE\) nr 726/2004](#) rozpoczęto ocenę inhibitorów JAK w leczeniu chorób zapalnych.

Ocena została przeprowadzona przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych u ludzi, który 27 października 2022 r. przedstawił zestaw zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie. W następstwie dalszej oceny zalecenia z października 2022 r. PRAC wydał w dniu 12 stycznia 2023 r. aktualizację w celu dalszego dostosowania zaleceń dotyczących dawkowania leków objętych procedurą. Uaktualnione zalecenia PRAC zostały przekazane CHMP, który przyjął opinię Agencji. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która 10 marca 2023 r. wydała ostateczną prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.