

**Příloha**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Dne 28. ledna 2022 požádala Evropská komise v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 agenturu o stanovisko, zda má být rozhodnutí o registraci přípravků Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Tento postup přezkoumání se týká inhibitorů Janusovy kinázy (JAK) schválených pro zánětlivá onemocnění:

- Příklad Xeljanz (tofacitinib): revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, ulcerózní kolitida a juvenilní idiopatická artritida.
- Příklad Olumiant (baricitinib): revmatoidní artritida, alopecie areata a atopická dermatitida.
- Příklad Cibinco (abrocitinib): atopická dermatitida.
- Příklad Jyseleca (filgotinib): revmatoidní artritida a ulcerózní kolitida.
- Příklad Rinvoq (upadacitinib): revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, neradiografická axiální spondylartritida, ulcerózní kolitida a atopická dermatitida.

Tyto léčivé přípravky inhibují různé izoformy JAK, což tlumí signalizaci interleukinů a interferonů a vede k modulaci imunitní a zánětlivé odpovědi.

Pozadí tohoto postupu přezkoumání je založeno na údajích ze studie ORAL Surveillance č. A3921133. Jedná se o randomizovanou studii fáze 3b/4, která hodnotí bezpečnost tofacitinibu ve dvou dávkách (5 mg a 10 mg dvakrát denně) v porovnání s inhibitorem faktoru nádorové nekrózy (TNF). Studie se zavazuje vyhodnotit po uvedení přípravku na trh riziko kardiovaskulárních příhod u subjektů ve věku 50 let a starších s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem se středně těžkou nebo těžkou aktivní RA.

Předběžné výsledky studie ORAL Surveillance byly v roce 2019 hodnoceny v rámci postupu přezkoumání podle článku 20 (EMA/H/A-20/1485) a předběžná analýza konečných výsledků byla zahrnuta do postupu týkajícího se signálů (EPITT č. 19382), který byl dokončen v červnu 2021. Výbor PRAC dospěl k závěru, že tofacitinib je spojen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu (VTE) a že existuje potenciální riziko zvýšené úmrtnosti. Částečně to bylo způsobeno vyšší mírou úmrtnosti v důsledku závažných infekcí v případě tofacitinibu a bylo to obzvláště zjevné u pacientů ve věku 65 let a starších. U tofacitinibu byla navíc v porovnání s inhibitorem TNF zaznamenána zvýšená incidence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a vyšší riziko malignity. Informace o přípravku pro tofacitinib, nikoli však pro ostatní inhibitory JAK, byly odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Konečné výsledky dokončené studie ORAL Surveillance potvrdily zjištění pozorovaná v předběžné analýze. Pro ostatní inhibitory JAK nebyla dokončena žádná randomizovaná kontrolovaná hodnocení za účelem konkrétního vyhodnocení obav týkajících se bezpečnosti, které jsou předmětem zájmu. Byly zpřístupněny předběžné výsledky pro baricitinib z observační studie č. I4V-MC-B023 (B023), které ale u pacientů s revmatoidní artritidou ukázaly zvýšenou míru výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a žilního tromboembolismu při užívání baricitinibu v porovnání s inhibitorem TNF. Proto bylo zahájeno přezkoumání bezpečnosti s cílem posoudit, zda jsou obavy týkající se bezpečnosti z hlediska závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu, závažných infekcí, malignit a úmrtnosti pozorovaných u pacientů s revmatoidní artritidou při

tofacitinibu účinkem třídy látek, a posoudit jejich dopad na poměr přínosů a rizik inhibitorů JAK používaných při léčbě chronických zánětlivých onemocnění.

Po vyhodnocení v současnosti dostupných mechanistických údajů a současných znalostí o bezpečnostních profilech těchto látek považoval výbor PRAC hlavní bezpečnostní příhody pozorované během léčby tofacitinibem v rámci studie ORAL Surveillance za obecné účinky třídy inhibitorů JAK. Tento názor podpořila také ad hoc expertní skupina.

Uznává se, že rozsah, v jakém jsou údaje pro tofacitinib ze studie ORAL Surveillance týkající se výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu, závažných infekcí, malignit a úmrtnosti použitelné pro všechny inhibitory JAK schválené pro zánětlivá onemocnění napříč cílovými populacemi, závisí také na podobnosti příslušných populací včetně přítomnosti rizikových faktorů pro výskyt pozorovaných nežádoucích příhod. Celkově je populace studie ORAL Surveillance považována za dostatečně podobnou populacím, které jsou zahrnuty v indikacích artritidy u dospělých (revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy), aby bylo možné údaje extrapolovat. Cílové populace ostatních revmatických onemocnění a ulcerózní kolitidy jsou považovány za dostatečně podobné, pokud jde o důležité charakteristiky onemocnění a výchozí rizikové faktory, aby byly údaje studie ORAL Surveillance považovány za relevantní.

U populace s atopickou dermatitidou je prevalence rizikových faktorů (včetně věku a komorbidit) odlišná v porovnání s populací s revmatoidní artritidou, což lze vysvětlit zejména nižším věkem a rozdíly specifickými pro dané onemocnění. Pacienti s atopickou dermatitidou jsou již z důvodu svého základního onemocnění vystaveni zvýšenému riziku kardiovaskulárních komorbidit v porovnání s obecnou populací (např. Ivert a kol., 2019), což podporuje extrapolaci údajů o revmatoidní artritidě získaných ve studii ORAL Surveillance na atopickou dermatitidu. Pokud jde o léčbu těžké formy alopecia areata, výbor PRAC uznal, že tato skupina pacientů má obecně méně rizikových faktorů pro hlavní závažné výsledky týkající se bezpečnosti v porovnání například s pacienty s revmatoidní artritidou, protože tyto faktory přinejmenším nejsou spojeny se základním onemocněním.

Nicméně, jak také upozornila ad hoc expertní skupina, pokud má pacient rizikové faktory v kterékoli ze schválených indikací, byl by stejně ohrožen zjištěními týkajícími se bezpečnosti, která jsou předmětem tohoto přezkoumání. Inhibitory JAK se používají v indikacích vyžadujících chronickou léčbu, což může vést k dlouhodobé expozici pacientů bez rizikových faktorů. Proto může být klinicky významné i malé zvýšení absolutního rizika závažných nežádoucích příhod. Tato rizika jsou sledována a budou dále charakterizována v probíhajících peregistračních studiích bezpečnosti (PASS).

Vzhledem k tomu, že bezpečnostní příhody jsou považovány za účinky třídy, a vzhledem k tomu, že rizikové faktory těchto příhod se mohou objevit u populací léčených kterýmkoli inhibitorem JAK, dospěl výbor PRAC k závěru, že tyto významné obavy týkající se bezpečnosti jsou relevantní pro všechny schválené indikace včetně populací s atopickou dermatitidou a alopecia areata.

### **Vliv účinku třídy na poměr přínosů a rizik všech inhibitorů JAK je předmětem přezkumu**

Pokud jde o přínosy inhibitorů JAK, neobjevily se v rámci tohoto přezkumu žádné nové údaje. Je důležité, že obecně se jejich přínosy zdají být klinicky významné také u subjektů, které nereagují na anti-TNF léčbu (u nedermatologických indikací), resp. na předchozí systémovou léčbu atopické dermatitidy.

Vzhledem k tomu, že údaje ze studie ORAL Surveillance naznačují, že se rizika pro hlavní výsledky týkající se bezpečnosti s dávkou zvyšují, doporučuje se stávající doporučení ohledně dávkování (bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku) pro všechny přípravky revidovat s cílem snížit dávku u pacientů s rizikovými faktory závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu nebo malignity a v případě potřeby u pacientů ve věku 65 let a starších.

Zvláštní upozornění a opatření (bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku) byla aktualizována pro všechny přípravky tak, aby byla v souladu se stávajícími doporučeními pro použití tofacitinibu na základě studie ORAL Surveillance. V současné době se doporučuje, aby se tofacitinib používal pouze tehdy, pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby u pacientů starších 65 let, u pacientů, kteří jsou nebo bývali kuřáky, a u pacientů s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory. U pacientů se známými rizikovými faktory žilního tromboembolismu se doporučuje použití s obezřetností.

Ad hoc expertní skupina (AHEG) rovněž doporučila v souladu s kritérii pro zařazení do studie ORAL Surveillance posílit stávající upozornění pro přípravek Xeljanz s cílem uvést, že přípravek má být u pacientů s rizikovými faktory a staršími 50 let používán s obezřetností. Na pacienty s podobnými rizikovými faktory, jako měli pacienti zařazení do studie ORAL Surveillance, se však již zaměřuje stávající upozornění pro tofacitinib, jak je uvedeno výše.

Upozornění doporučená během tohoto přezkumu obsahovala určité aktualizace stávajícího upozornění pro tofacitinib:

- Upozornění týkající se závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod je aktualizováno tak, aby jako rizikový faktor bylo zahrnuto *aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění v anamnéze*, což je podpořeno post hoc analýzou studie ORAL Surveillance.
- Upozornění týkající se závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignit byla aktualizována, aby bylo zřejmé, že rizikové faktory se vztahují na *dlouhodobé* kuřáky v souladu s dlouhodobým trváním kouření u pacientů ve studii ORAL Surveillance.
- U pacientů ve věku 65 let a starších je riziko celkové úmrtnosti vyšší.
- Rizikové faktory žilního tromboembolismu byly aktualizovány, aby se vyloučily faktory vyskytující se také u malignity a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a varování tak neuváděla rozporuplné informace na základě různých doporučení.

Za účelem konkrétního zdůraznění nejdůležitějších aspektů pro předepisující osoby před použitím inhibitorů JAK a během jejich používání doporučil výbor PRAC doplnit do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku upozornění v rámečku týkající se skupin pacientů, u nichž se inhibitory JAK mají používat pouze v případě, že nejsou k dispozici žádné jiné alternativy léčby.

Byl zvážen dopad obav týkajících se bezpečnosti, které byly zjištěny ve studii ORAL Surveillance, na všechny schválené indikace u všech inhibitorů JAK, které byly předmětem přezkumu. Výbor PRAC uznal skutečnost, že, jak také uvedla skupina AHEG, populace studie ORAL Surveillance představuje populaci s vysokým kardiovaskulárním rizikem, do níž na základě kritérií pro zařazení nebyli zahrnuti jedinci s nízkým kardiovaskulárním rizikem. Tato populace obohacená o kardiovaskulární riziko měla průměrnou dobu trvání revmatoidní artritidy delší než 10 let (Ytterberg a kol. 2022), čímž se v mnoha ohledech mohla lišit od populací v EU, na něž se zaměřují schválené indikace inhibitorů JAK. Výbor PRAC rovněž poznamenal, že rozsah absolutních rizik pozorovaných ve studii ORAL Surveillance je pravděpodobně nižší u populací s nižším výchozím rizikem. Hlavní výzvou je odhadnout rozsah absolutních rizik u různých skupin pacientů s nižším výchozím rizikem a také charakteristiky onemocnění, aby bylo možné zvážit tato rizika oproti pozorovaným/očekávaným přínosům a učinit závěr týkající se přiměřených opatření k zmírnění rizik. Pro toto hodnocení lze z post hoc analýzy podskupin ve studii ORAL Surveillance odvodit určité pokyny, ale existují také nejistoty vyplývající např. z míry zobecnění údajů ze studie ORAL Surveillance na všechny populace pro schválené indikace inhibitorů JAK.

Po zohlednění veškerých dostupných údajů a stanoviska skupiny AHEG výbor PRAC usoudil, že upřednostňovanou možností zachování příznivého poměru přínosů a rizik bez toho, aby pacienti s nízkým rizikem nežádoucích příhod byli připraveni o účinnou možnost léčby, je přístup zaměřený na

větší přesnost a snadnou identifikaci jednotlivých rizikových faktorů namísto omezení použití u příslušných cílových populací. Výbor PRAC proto doporučil zavést v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku upozornění platná pro pacienty s určitými rizikovými faktory pro *všechny* schválené inhibitory JAK, která předepisujícím osobám pomohou při hodnocení přínosů a rizik u jednotlivých pacientů.

U všech přípravků výbor PRAC rovněž doporučil aktualizovat klíčové prvky stávajících vzdělávacích materiálů podle opatření k minimalizaci rizik doporučených během tohoto postupu, aktualizovat stávající peregistrační studie bezpečnosti za účelem sledování nově zjištěných rizik a aktualizovat stávající studie užívání léků nebo zavést novou studii užívání léků v případě, že nebyla zavedena žádná opatření k hodnocení efektivnosti nově doporučených opatření k minimalizaci rizik. Výbor PRAC vzal na vědomí doporučení skupiny AHEG zvážit další farmakovigilanční činnosti. Výbor PRAC však tyto další činnosti nepovažoval za nutné, protože u 5 inhibitorů JAK v současnosti probíhá řada peregistračních studií bezpečnosti. Výbor PRAC souhlasil s rozesláním informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům za účelem poskytnutí informací o doporučených opatřeních k minimalizaci rizik.

## **Poměr přínosů a rizik jednotlivých inhibitorů JAK je předmětem přezkumu**

### **Cibinco (abrocitinib)**

Přípravek Cibinco byl nedávno schválen k léčbě atopické dermatitidy. S ohledem na přínosy bylo prokázáno, že abrocitinib je účinný v léčbě **atopické dermatitidy**, a to ve studiích hodnotících jak monoterapii, tak kombinace. Účinky u pacientů, kteří podstoupili předchozí systémovou léčbu imunosupresivy, byly v souladu s výsledky v celkové populaci studie. U většiny pacientů s režimem indukční-udržovací léčby bylo dosaženo dlouhodobé prevence vzplanutí atopické dermatitidy. Přípravek je v současné době schválen s dávkováním spočívajícím v použití dávky 200 mg jednou denně v rámci indukční léčby s cílem rychle dosáhnout kontroly onemocnění a poté u většiny pacientů snížit dávku na nejnižší účinnou dávku v rámci udržovací léčby. U pacientů ve věku 65 let a starších se doporučuje počáteční dávka 100 mg jednou denně a u ostatních skupin pacientů, pro něž může být počáteční dávka 100 mg přínosná, se odkazuje na body 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku.

S ohledem na prokázaná rizika jsou dostupné údaje o dlouhodobé bezpečnosti omezené.

Tromboembolické příhody včetně plicní embolie jsou nicméně již uvedeny jako méně časté nežádoucí účinky léčiva. Kromě toho je mezi nežádoucími účinky léčiva již uveden herpes zoster včetně očního herpes zoster (časté) a pneumonie (méně časté). Ačkoli v současnosti dostupné údaje stále nejsou k vyvození konečného závěru k dispozici, v případě závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod existuje trend závislosti na dávce a vyšší výskyt než ve srovnávacím rameni ve studiích.

Vzhledem k výsledkům studie ORAL Surveillance, z nichž vyplývá, že zvýšené riziko některých klíčových obav týkajících se bezpečnosti se projevilo teprve po více než 2 letech léčby, s dlouhodobou bezpečností abrocitinibu je spojena nejistota. Vzhledem k tomu, že výsledky této studie jsou ale považovány za relevantní pro všechny látky, jichž se toto přezkoumání týká, jsou hlavní výsledky považovány za obavy týkající se rovněž bezpečnosti abrocitinibu. Výbor PRAC proto doporučil aktualizaci informací o přípravku s cílem zavést upozornění platná pro celou třídu inhibitorů JAK. Další revize upozornění týkajících se malignit a žilního tromboembolismu (bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku) byly v průběhu tohoto postupu provedeny také na základě přezkoumání údajů specifických pro abrocitinib.

Navíc vzhledem k tomu, že údaje ze studie ORAL Surveillance naznačují, že rizika pro hlavní výsledky týkající se bezpečnosti u pacientů se závažnou nežádoucí kardiovaskulární příhodou, žilním tromboembolismem a malignitou se s dávkou zvyšují, doporučil výbor PRAC aktualizovat dávkování (bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku) s cílem doporučit počáteční dávku 100 mg u pacientů s vyšším

rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity a případné zvážení použití dávky 200 mg u pacientů, u nichž by byla vyšší dávka prospěšná, tj. u pacientů s vysokou zátěží onemocnění, kteří ale nevykazují vyšší riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu a malignity, nebo u pacientů s nedostatečnou odpovědí na 100 mg. Po dosažení kontroly onemocnění je třeba dávku snížit na 100 mg jednou denně. Výbor PRAC navíc doporučil použití dávky 100 mg jednou denně u pacientů ve věku 65 let a starších.

### **Jyseleca (filgotinib)**

S ohledem na prokázaný přínos filgotinibu dostupné údaje ukazují, že filgotinib je účinnou léčbou **revmatoidní artritidy** a **ulcerózní kolitidy**. Celkové údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci navíc ukazují, že u pacientů s revmatoidní artritidou nebo ulcerózní kolitidou, u nichž se nepodařilo dosáhnout terapeutické reakce na inhibitor TNF, může být použití filgotinibu přínosné. V současnosti je doporučená dávka přípravku Jyseleca 200 mg jednou denně. U pacientů ve věku 75 let a starších se doporučuje počáteční dávka 100 mg.

Obecně jsou hlavní výsledky týkající se bezpečnosti ve studii ORAL Surveillance v podobě zvýšeného rizika žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, závažných infekcí a malignity při léčbě tofacitinibem v porovnání s inhibitorem TNF považovány za účinky třídy relevantní pro všechny inhibitory JAK ve schválených indikacích a bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku je aktualizován o varování pro třídu přípravků. Bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku je po přezkoumání konkrétních údajů o filgotinibu během tohoto postupu dále aktualizován o doplnění sepse jako nežádoucího účinku léčiva (frekvence: méně časté).

Vzhledem k tomu, že údaje ze studie ORAL Surveillance naznačují, že se rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu a malignity s dávkou zvyšují, doporučil výbor PRAC používat dávku 100 mg jednou denně pro léčbu revmatoidní artritidy a udržovací léčbu ulcerózní kolitidy u pacientů se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity a u pacientů ve věku 65 let a starších. V případě nedostatečné kontroly onemocnění lze dávku zvýšit na 200 mg jednou denně. U dlouhodobé léčby je třeba použít nejvyšší účinnou dávku.

### **Olumiant (baricitinib)**

S ohledem na prokázané přínosy baricitinibu dostupné údaje ukazují, že baricitinib je účinnou léčbou ve schválených indikacích.

V případě **atopické dermatitidy** byl poměr přínosů a rizik baricitinibu na základě klinických studií považován za příznivý u pacientů, kteří před baricitinibem užívali systémovou léčbu (cyklosporin). Dupilumab byl v době podání žádosti pro baricitinib druhou dostupnou schválenou systémovou léčbou. Nebyly provedeny žádné přímé srovnávací studie s cyklosporinem nebo dupilumabem. S ohledem na účinnost u pacientů s atopickou dermatitidou, kteří před baricitinibem užívali systémovou léčbu, program vývoje zahrnoval pouze pacienty, kteří byli kandidáty na systémovou léčbu. V souboru údajů všech pacientů s atopickou dermatitidou, kteří užívali baricitinib, bylo 51 % pacientů již dříve léčeno. Byla provedena jedna studie u pacientů, kteří byli dříve léčeni cyklosporinem. V této studii byl podíl pacientů, kteří dosáhli skóre EASI75 v 16. týdnu, významně vyšší než u pacientů užívajících placebo, přičemž sekundární výsledky tyto nálezy podpořily. Tyto účinky přetrvávaly minimálně do 52. týdne.

Pokud jde o **alopecie areata**, dvě hlavní studie u 1 200 dospělých s těžkou formou alopecie areata prokázaly, že baricitinib byl v porovnání s placebem ve zmírňování ztráty vlasů účinný. V těchto studiích se rozsah ztráty vlasů po 36 týdnech léčby zmínil z více než 50 % na méně než 20 % vlasů u 34 % účastníků studie užívajících 4 mg baricitinibu a u 20 % účastníků studie užívajících 2 mg baricitinibu, v porovnání se 4 % účastníků užívajících placebo.

Hlavní zdroj pro porovnávání bezpečnosti baricitinibu a inhibitoru TNF v současné době vychází z observační studie B023 u **revmatoidní artritidy**, která naznačuje zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (IRR 0,92; 1,27–2,91) a žilního tromboembolismu (IRR 1,34; 0,84–2,14) pro baricitinib versus inhibitor TNF. Toto vyšší riziko žilního tromboembolismu bylo rovněž zjištěno v klinickém hodnocení, které přímo porovnávalo baricitinib a inhibitor TNF. Žilní tromboembolismus je již uveden / je znám jako nežádoucí účinek baricitinibu a je zahrnut do informací o přípravku. Dále se zdá, že pozorovaná zvýšená rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a žilního tromboembolismu jsou u tofacitinibu a baricitinibu stejná. S ohledem na předpokládaný účinek třídy inhibitorů JAK jsou hlavní výsledky týkající se bezpečnosti studie ORAL Surveillance považovány za relevantní také pro baricitinib. Existují rovněž údaje prokazující, že baricitinib má klinicky významný účinek také u pacientů s předchozí nedostatečnou odpovědí na adalimumab (inhibitor TNF).

Celkově jsou hlavní výsledky týkající se bezpečnosti ve studii ORAL Surveillance (zvýšené riziko žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, závažných infekcí a malignit (vyjma NMSC) při léčbě tofacitinibem v porovnání s inhibitorem TNF) považovány za účinky třídy inhibitorů JAK. Kromě toho dostupné údaje z klinických studií baricitinibu ukazují tendence ke zvýšené incidenci některých nežádoucích příhod zájmu také u baricitinibu. Výbor PRAC proto doporučil aktualizovat informace o přípravku, zavést upozornění platná pro celou třídu inhibitorů JAK a uplatnit je na všechny indikace baricitinibu, včetně alopecia areata.

Vzhledem k tomu, že údaje ze studie ORAL Surveillance naznačují, že rizika pro hlavní výsledky bezpečnosti (závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, žilní tromboembolismus a malignity) se s dávkou zvyšují, je současné doporučení použít dávku 2 mg u pacientů ve věku  $\geq 75$  let aktualizováno na použití nižší dávky než 2 mg jednou denně u pacientů ve věku 65 let a starších a u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity. V případě nedostatečné odpovědi lze zvážit dávku 4 mg jednou denně.

### **Rinvoq (upadacitinib)**

Celkový přínos léčby upadacitinibem se v rámci současného postupu považuje za nezměněný a tudíž v souladu s uvedenými údaji o účinnosti v bodě 5.1 schváleného souhrnu údajů o přípravku. Údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci podporují přínosy upadacitinibu také u pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou, u nichž v minulosti nebylo dosaženo terapeutické odpovědi na inhibitory TNF.

S ohledem na **atopickou dermatitidu** má upadacitinib klinicky významnou účinnost s rychlým nástupem a podává se perorálně. Dále není v současné době stanovena dlouhodobá bezpečnost upadacitinibu, což představuje další nejistotu.

U nedávno schválených indikací, tj. ulcerózní kolitidy a neradiografické axiální spondylartritidy, je bezpečnostní profil a obavy týkající se přínosů a rizik v souladu s těmi u ostatních schválených indikací.

V souladu se závěrem tohoto přezkoumání jsou hlavní výsledky týkající se bezpečnosti studie ORAL Surveillance považovány za účinky třídy všech inhibitorů JAK. Kromě toho dostupné údaje z klinických studií upadacitinibu tyto hlavní obavy týkající se bezpečnosti dále potvrzují. Výbor PRAC proto doporučil aktualizaci informací o přípravku s cílem zavést upozornění platná pro celou třídu inhibitorů JAK. Další revize znění upozornění na závažné infekce a malignity v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku a v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku byly provedeny po přezkoumání specifických údajů upadacitinibu a jako nežádoucí účinky léčiva byly přidány sepse (frekvence: méně časté) a NMSC (frekvence: časté).

Vzhledem k závislosti na dávce u bezpečnostních příhod (závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu a malignity) pozorovaných ve studii ORAL Surveillance

a považovaných za relevantní pro třídu inhibitorů JAK výbor PRAC doporučil aktualizovat dávkování (bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku) přípravku Rinvoq s cílem doporučit v léčbě atopické dermatitidy a udržovací léčbě ulcerózní kolitidy použití dávky 15 mg jednou denně u pacientů s rizikovými faktory žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity. Dávku 30 mg jednou denně lze zvážit u pacientů, u nichž by byla vyšší dávka prospěšná, tj. u pacientů s vysokou zátěží onemocnění, kteří ale nemají vyšší riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu a malignity, nebo u pacientů s nedostatečnou odpovědí na 15 mg. V průběhu udržovací léčby se také v obou případech doporučuje nejnižší účinnou dávku.

### **Xeljanz (tofacitinib)**

S ohledem na prokázané přínosy tofacitinibu dostupné údaje ukazují, že tofacitinib je účinnou léčbou ve schválených indikacích. Držitel rozhodnutí o registraci nyní poskytl také důkazy k účinnosti tofacitinibu u pacientů, kteří byli v minulosti léčeni inhibitorem TNF.

Konečné výsledky studie ORAL Surveillance (A3921133) ukazují zvýšenou incidenci významných bezpečnostních rizik, která jsou známými nežádoucími účinky tofacitinibu, včetně závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, infarktu myokardu, žilního tromboembolismu, malignity a úmrtí, NMSC a závažných infekcí u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitorem TNF. Tento vzorec byl pozorován u obou schválených dávek tofacitinibu (tj. 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně). Závislost na dávce byla pozorována u několika výsledků týkajících se bezpečnosti. U dávky 10 mg tofacitinibu dvakrát denně bylo pozorováno zvýšené riziko celkové úmrtnosti, tromboembolických příhod a závažných infekcí v porovnání s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a inhibitorem TNF.

Souhrn údajů o přípravku pro tofacitinib je aktualizován tak, aby zahrnoval konečné výsledky studie ORAL Surveillance v bodech 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku.

Stávající upozornění týkající se žilního tromboembolismu, malignit a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku je aktualizováno tak, jak je popsáno výše.

Výbor PRAC dále doporučil aktualizovat doporučení ohledně dávkování pro udržovací dávku 10 mg dvakrát denně u pacientů s ulcerózní kolitidou v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku tak, aby bylo v souladu s upozorněními na závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody a malignity v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku.

Výbor PRAC dospěl k celkovému závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz zůstává příznivý za předpokladu provedení změn v informacích o přípravku a zavedení opatření k minimalizaci rizik doporučených výborem PRAC.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro inhibitory JAK používané v léčbě zánětlivých onemocnění. Dotčenými přípravky jsou přípravky Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz.
- Výbor PRAC zvážil veškeré údaje předložené během postupu přezkoumání v souvislosti s riziky závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu, malignit, závažných infekcí a celkové mortality. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě a během ústního vysvětlení a rovněž výsledky ze setkání ad hoc expertní skupiny.



- Výbor PRAC dospěl k závěru, že na základě v současnosti dostupných údajů je zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu, malignit, závažných infekcí a celkové úmrtnosti pozorované ve studii ORAL Surveillance u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF považováno za účinek třídy inhibitorů JAK. Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že tato zjištění týkající se bezpečnosti pozorovaná u pacientů s revmatoidní artritidou se vztahují na všechny schválené indikace inhibitorů JAK používaných k léčbě chronických zánětlivých onemocnění. Rozsah absolutního rizika však závisí na základním riziku u příslušných populací.
- Za účelem minimalizace těchto rizik doporučil výbor PRAC zavést pro všechny inhibitory JAK zahrnuté do tohoto přezkoumání upozornění říkající, že se tyto přípravky mají u pacientů ve věku 65 let a starších, kteří jsou kuřáci nebo v minulosti dlouhodobě kouřili, s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s jinými rizikovými faktory malignity (např. současné nebo v anamnéze) mají používat pouze v případě, že nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby. U pacientů se známými rizikovými faktory žilního tromboembolismu, s výjimkou výše uvedených rizikových faktorů, se doporučuje obezřetné používání.
- Výbor PRAC doporučil revidovat stávající doporučení ohledně dávkování s cílem snížit dávku u určitých skupin pacientů s rizikovými faktory, protože bylo pozorováno, že výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilního tromboembolismu, malignit, závažných infekcí a celkové úmrtnosti je závislý na dávce.
  - V případě přípravku Cibinqo se u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity doporučuje nižší počáteční dávka s možností zvýšení dávky v případě nedostatečné odpovědi. U pacientů ve věku 65 let a starších se doporučuje podávat nižší dávku.
  - V případě přípravku Jyseleca se při léčbě revmatoidní artritidy a při udržovací léčbě ulcerózní kolitidy doporučuje nižší dávka u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity a u pacientů ve věku 65 let a starších s možností zvýšení dávky v případě nedostatečné odpovědi.
  - V případě přípravku Olumiant se u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignity, u pacientů ve věku 65 let a starších a u pacientů s chronickými a rekurentními infekcemi v anamnéze doporučuje nižší dávka s možností zvýšení dávky v případě nedostatečné odpovědi.
  - V případě přípravku Rinvoq se při léčbě atopické dermatitidy a při udržovací léčbě ulcerózní kolitidy doporučuje nižší dávka u pacientů s vyšším rizikem žilního tromboembolismu, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, malignity a u pacientů ve věku 65 let a starších s možností zvýšení dávky v případě nedostatečné odpovědi.
  - V případě přípravku Xeljanz se vysoká dávka již nedoporučuje k léčbě pacientů s ulcerózní kolitidou s kardiovaskulárními rizikovými faktory a rizikovými faktory malignity, s výjimkou případů, kdy není k dispozici žádná vhodná alternativní léčba.
- Na základě předložených klinických údajů výbor PRAC doporučil nově do nežádoucích účinků zahrnout v případě přípravku Jyseleca sepsi (frekvence: méně časté) a v případě přípravku Rinvoq sepsi (frekvence méně časté) a nemaligní karcinom kůže (frekvence: časté).
- Výbor PRAC doporučil příslušným způsobem aktualizovat klíčové prvky vzdělávacích materiálů.

- Výbor PRAC doporučil příslušným způsobem aktualizovat plány řízení rizik včetně studií užívání léků.
- Výbor PRAC také odsouhlasil informační dopis pro zdravotnické pracovníky společně s harmonogramem jeho rozeslání.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq a Xeljanz

- je příznivý za předpokladu provedení změn v informacích o přípravku a dalších opatření k minimalizaci rizik, jak je popsáno výše.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení výboru PRAC.