

Lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

28. jaanuaril 2022 küsis Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt Euroopa Ravimiameti arvamust, kas Cibinqo, Jyseleca, Olumianti, Rinvoqi ja Xeljanzi müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Käesolev esildismenetlus käsitleb järgmisi põletikuliste haiguste korral heaks kiidetud Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoreid:

- Xeljanz (tofatsitiniib): reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit, haavandiline koliit ja juveniilne idiopaatiline artriit
- Olumiant (bartsitiniib): reumatoidartriit, areaatalopeetsia ja atoopiline dermatiit
- Cibinqo (abrotsitiniib): atoopiline dermatiit
- Jyseleca (filgotiniib): reumatoidartriit ja haavandiline koliit
- Rinvoq (upadatsitiniib): reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit, radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit, haavandiline koliit ja atoopiline dermatiit

Need ravimid inhibeerivad Janus-kinaasi (JAK) eri isovorme, mis vähendab interleukiinide ja interferoonide signaaliülekannet, mis moduleerib immuunvastust ja põletikureaktsiooni.

Käesoleva esildismenetluse taust on uuringu ORAL Surveillance A3921133 andmed. See on IIIb / 4 faasi randomiseeritud uuring, milles hinnati tofatsitiniibi kahe annuse (5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas) ohutust võrreldes TNF-inhibiitoriga. Uuring on turustamisjärgne kohustus hinnata kardiovaskulaarsete sündmuste riski mõõduka või raske aktiivse reumatoidartriidiga vähemalt 50-aastastel isikutel, kellel on vähemalt üks kardiovaskulaarne riskitegur.

Uuringu ORAL Surveillance vahetulemusi hinnati 2019. aastal artikli 20 kohases esildismenetluses (EMA/H/A-20/1485) ja lõplike tulemuste esialgne analüüs lisati ohusignaali menetluse (EPITT 19382), mis lõppes juunis 2021. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tofatsitiniibiga seostub suurem venoosse trombemboolia risk ning esineb potentsiaalne suurenenud suremuse risk. See oli osaliselt tingitud sellest, et tofatsitiniibi korral oli suurem raskete infektsioonide tõttu, mis oli eriti ilmne vähemalt 65-aastaste patsientide korral. Lisaks täheldati tofatsitiniibi korral raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude suuremat esinemust ja suuremat pahaloomulise kasvaja riski kui TNF-inhibiitori korral. Tofatsitiniibi, kuid mitte muude JAK-inhibiitorite ravimiteavet ajakohastati vastavalt.

Uuringu ORAL Surveillance lõplikud tulemused kinnitasid esialgses analüüsis täheldatud tulemusi. Muude JAK-inhibiitoritega ei ole tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, et konkreetselt hinnata huvipakkuvaid ohutusprobleeme. Vaatlusuuringu I4V-MC-B023 (B023) esialgsed avaldatud tulemused baritsitiniibi kohta näitasid siiski kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja venoosse trombemboolia suuremat esinemust baritsitiniibi saanud reumatoidartriidiga patsientidel võrreldes TNF-inhibiitorit saanutega. Seetõttu alustati ohutust käsitlevat esildismenetlust, et hinnata, kas reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti tofatsitiniibiga, täheldatud ohutusprobleemid seoses raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia, raskete infektsioonide, pahaloomuliste kasvajate ja suremusega on klassitoime, ning hinnata selle mõju krooniliste põletikuliste haiguste raviks kasutatavate JAK-inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalule.

Pärast praegu kättesaadavate mehhanistlike andmete ja nende ainete ohutusprofiilide kohta olemasolevate teadmiste hindamist pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee uuringus ORAL Surveillance tofatsitiniibravi ajal täheldatud peamisi ohutussündmusi üldisteks JAK-inhibiitorite klassitoimeteks. Seda arvamust toetas ka ajutine eksperdirühm.

Tunnistatakse, et ulatus, milles tofatsitiniibi uuringu ORAL Surveillance andmed raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia, raskete infektsioonide, pahaloomuliste kasvujate ja suremuse kohta kehtivad kõigi JAK-inhibiitorite korral kõigis sihtpopulatsioonides, sõltub ka vastavate populatsioonide sarnasusest, sh täheldatud kõrvalnähtude tekke riskitegurite olemasolust. Üldiselt peetakse uuringu ORAL Surveillance populatsiooni piisavalt sarnaseks populatsioonidega, mis on hõlmatud täiskasvanute artriidi näidustustega reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi korral, et andmeid saaks ekstrapoleerida. Muude reumaatiliste haiguste ja haavandilise koliidi sihtrühmi peetakse piisavalt sarnaseks oluliste haigustunnuste ja algriski teguritega poolest, et uuringu ORAL Surveillance andmed oleksid asjakohased.

Atoopilise dermatiidi populatsioonis erineb riskitegurite (sh vanus ja kaasuvad haigused) levimus reumatoidartriidi populatsiooni omast, mis on peamiselt seletatav noorema ea ja haiguspõhiste erinevustega. Atoopilise dermatiidiga patsientidel on juba põhihaiguse tõttu suurem kaasuvate kardiovaskulaarsete haiguste risk kui üldpopulatsioonis (nt Ivert jt, 2019), mis toetab uuringu ORAL Surveillance reumatoidartriiti käsitlevate tulemuste ekstrapoleerimist atoopilisele dermatiidile. Seoses raske areaatalopeetsia raviga tunnistas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et selles patsiendirühmas on üldiselt vähem peamisi raskete ohutustulemuste riskitegureid kui näiteks reumatoidartriidiga patsientidel, sest need vähemalt ei seostu põhihaigusega.

Sellele vaatamata, nagu märkis ka ajutine eksperdirühm, kui patsiendil on riskitegurid mis tahes heakskiidetud näidustuse korral, siis oleks patsiendil võrdväärne risk käesoleval läbivaatamisel käsitletavate ohutustähelepanekute suhtes. JAK-inhibiitoreid kasutatakse pikaajalist ravi vajavatel näidustustel, mis võib põhjustada riskiteguriteta patsientide pikaajalist kokkupuudet. Seega võib isegi väike raskete kõrvalnähtude absoluutse riski suurenemine olla kliiniliselt oluline. Neid riske jälgitakse ja kirjeldatakse täiendavalt müügiloa saamise järgsetes ohutusuuringutes.

Seetõttu, kuna ohutusnähte peetakse klassitoimeteks ja nende sündmuste riskitegurid võivad tekkida mis tahes JAK-inhibiitoritega ravitud populatsioonides, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need olulised ohutusprobleemid on olulised kõigi heakskiidetud näidustuste korral, sh atoopilise dermatiidi ja areaatalopeetsia populatsioonides.

Klassitoimete mõju läbivaatamisel olevate kõigi JAK-inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalule

Läbivaatamisel ei ole ilmnenud uusi andmeid seoses JAK-inhibiitorite kasulikkusega. Oluline on, et üldiselt näib nende kasulikkus kliiniliselt oluline ka isikutel, kellel puudus ravivastus TNF-vastasele ravile (mittedermatoloogilistel näidustustel) või varasemale süsteemsele atoopilise dermatiidi ravile.

Kuna uuringu ORAL Surveillance andmed näitavad, et peamiste ohutustulemuste riskid suurenevad annuse suurenedes, soovitatakse läbi vaadata kõigi ravimite praegused annustamissoovitused (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2), et vähendada annust patsientidel, kellel on raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia või pahaloomulise kasvaja riskitegurid, ning vähemalt 65-aastastel patsientidel, kui asjakohane.

Kõigi ravimite korral ajakohastati erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4), et viia need kooskõlla tofatsitiniibi praeguste kasutussoovitustega, mis põhinevad uuringu ORAL Surveillance andmetel. Praegu soovitatakse tofatsitiniibi kasutada üksnes siis, kui puuduvad sobivad ravialternatiivid üle 65-aastastele patsientidele, praegu suitsetavatele või varem suitsetanud

patsientidele ning muude kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidele. Soovitatav on olla ettevaatlik kasutamisel venoosse trombemboolia teadaolevate riskiteguritega patsientidel.

Samuti soovitas ajutine eksperdirühm tugevdada Xeljanzi olemasolevat hoiatust, mille kohaselt peavad ravimit ettevaatusega kasutama riskiteguritega ja üle 50-aastased patsiendid vastavalt uuringu ORAL Surveillance kaasamiskriteeriumidele. Tofatsitiniibi olemasolev hoiatus on siiski juba suunatud patsientidele, kellel on sarnased riskitegurid uuringus ORAL Surveillance osalenutega, nagu eespool märgitud.

Läbivaatamise ajal soovitatud hoiatused sisaldasid siiski olemasoleva tofatsitiniibi hoiatuse teatud ajakohastusi:

- Raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude hoiatust ajakohastatakse, et lisada riskitegurina *aterosklerootilise kardiovaskulaarhaiguse anamnees*, mida toetab uuringu ORAL Surveillance järelanalüüs.
- Ajakohastati raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate hoiatusi, märkides, et riskitegurid kehtivad *pikaajalistele* suitsetajatele kooskõlas uuringus ORAL Surveillance osalenud patsientide suitsetamise pika kestusega.
- Üldsuremuse risk lisatakse vähemalt 65-aastaste patsientide riskina.
- Venoosse trombemboolia riskitegureid ajakohastati, et välistada need, mis kattuvad pahaloomuliste kasvajate ja raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtudega, et vältida kõigis hoiatustes vastuolulist teavet, kuna antakse erinevaid soovitusi.

Et konkreetselt esile tuua kõige olulisemad kaalutlused ravimi määrajatele enne nende JAK-inhibiitorite kasutamist ja nende kasutamise ajal, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 raamitud hoiatuse, et esitada patsiendirühmad, kes tohivad JAK-inhibiitoreid kasutada ainult siis, kui muud ravivõimalused ei ole kättesaadavad.

Arvestati ORAL Surveillance tuvastatud ohutusprobleemide mõju seoses kõigi läbivaadatavate JAK-inhibiitorite kõigi heakskiidetud näidustustega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee tunnistas asjaolu, mida rõhutas ka ajutine eksperdirühm, et uuringu ORAL Surveillance populatsioon on suure kardiovaskulaarse riskiga populatsioon, milles ei ole väikse kardiovaskulaarse riskiga isikuid, tuginedes uuringusse kaasamise kriteeriumidele. Selles kardiovaskulaarse riski suhtes rikastatud populatsioonis oli reumatoidartriidi keskmine kestus üle 10 aasta (Ytterberg jt, 2022), mis võib mitmes aspektis erineda JAK-inhibiitorite heakskiidetud näidustuste sihtpopulatsioonidest ELis. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et uuringus ORAL Surveillance täheldatud absoluutne risk on väiksema algriskiga populatsioonides tõenäoliselt väiksem. Peamine ülesanne on hinnata absoluutsete riskide ulatust väiksema algriskiga patsiendirühmades ja haigustunnuseid, et kaaluda neid riske täheldatud/eeldatava kasulikkuse suhtes ja teha järeldus proportsionaalsete riskivähendusmeetmete kohta. Selleks hindamiseks saab teatud juhiseid tuletada uuringu ORAL Surveillance alamrühmade järelanalüüsist, kuid on ka määramatusi, mis tulenevad näiteks uuringu ORAL Surveillance andmete üldistatavuse astmest kõigi JAK-inhibiitorite heakskiidetud näidustuste sihtpopulatsioonide suhtes.

Arvestades kõiki kättesaadavaid andmeid ja ajutise eksperdirühma seisukohta, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kasutuspiirangute asemel vastavates sihtpopulatsioonides on eelisvalik suuremale täpsusele ja kiiresti tuvastatavatele riskiteguritele keskenduv lähenemisviis, et säilitada kasulikkuse ja riski positiivne tasakaal, ilma et väikese kõrvalnähtude tekkimise riskiga patsientidelt võetaks efektiivne ravivõimalus. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee rakendada teatud riskiteguritega patsientidele kohaldatavaid ravimiomaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 esitatud hoiatusi *kõigi* heakskiidetud JAK-inhibiitorite suhtes, et aidata ravimi määrajatel hinnata kasulikkust ja riske konkreetse patsiendi korral.

Kõigi ravimite korral soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ka olemasolevate teabematerjalide põhielementide ajakohastusi vastavalt selle menetluse ajal soovitatud riskivähendusmeetmetele, et ajakohastada olemasolevaid müügiloa saamise järgseid ohutusuuringsid, millega jälgitakse uusi tuvastatud riske, ning ajakohastada olemasolevaid ravimikasutusuuringsid või teha uus ravimikasutusuring juhul, kui puudub uuring uute soovitatud riskiminimeerimismeetmete efektiivsuse hindamiseks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks ajutise eksperdirühma soovitusel kaalutleda täiendavaid ravimiohutuse järelevalve tegevusi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei pidanud siiski selliseid lisategevusi vajalikuks, sest toimub mitu müügiloa saamise järgset ohutusuuringsid 5 JAK-inhibiitori suhtes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus, et tervishoiutöötajatele tuleb anda tervishoiutöötajate teatis, et teavitada neid soovitatud riskiminimeerimismeetmetest.

Läbivaatamisel oleva iga individuaalse JAK-inhibiitori kasulikkuse ja riski tasakaal

Cibinqo (abrotsitiniib)

Cibinqo on hiljuti heaks kiidetud atoopilise dermatiidi raviks. Kasulikkuse osas on abrotsitiniib **atoopilise dermatiidi** ravis osutunud efektiivseks nii monoterapia kui ka kombinatsioonide uuringutes. Varem süsteemset immunosupressiivset ravi saanud patsientide korral oli toime kooskõlas uuringu üldpopulatsiooni tulemustega. Enamikul patsientidest saavutati induktsioon-säilitusraviga atoopilise dermatiidi ägenemise pikaajaline ennetus. Ravim on praegu heaks kiidetud annuses 200 mg üks kord ööpäevas induktsioonravina, et saada haigus kiiresti kontrolli alla ning seejärel vähendada enamiku patsientide säilitusravi annust väikseima efektiivse annuseni. Vähemalt 65-aastastel patsientidel on soovitatav algannus 100 mg üks kord ööpäevas. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.4 ja 4.8 on viidatud muudele patsiendirühmadele, kellel võib olla kasulik kasutada algannust 100 mg.

Seoses tuvastatud riskidega on kättesaadavad pikaajalised ohutusandmed piiratud. Trombemboolilised sündmused, sh kopsuemboolia, on siiski juba loetletud aeg-ajalt esinevate ravimi kõrvaltoimetena. Lisaks on kõrvaltoimetena juba loetletud vöötohatis, sh silmas – *herpes zoster ophthalmicus* – (sage) ning kopsupõletik (aeg-ajalt). Kuigi praegu kättesaadavad andmed raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude kohta ei ole veel valmis lõpliku järelduse tegemiseks, esineb annusest sõltuvuse trend ning suurem esinemus kui uuringute võrdlusrühmas.

Arvestades uuringu ORAL Surveillance tulemusi, mis tõendasid, et mõne peamise ohutusprobleemi suurenenud riskid avaldusid alles pärast üle 2 aasta kestnud ravi, esineb määramatusi seoses abrotsitiniibi pikaajalise ohutusega. Sellegipoolest peetakse selle uuringu tulemusi asjakohaseks kõigi käesoleva esildisega hõlmatud ainete korral, põhitulemusi peetakse ohutusprobleemideks ka abrotsitiniibi korral. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajakohastada ravimiteavet, et rakendada hoiatused kogu JAK-inhibiitorite rühmale. Pärast abrotsitiniibi konkreetsete andmete läbivaatamist vaadati selle menetluse ajal täiendavalt läbi hoiatused pahaloomuliste kasvajate ja venoosse trombemboolia kohta (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4).

Peale selle, kuna uuringu ORAL Surveillance andmed viitavad, et raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia ja pahaloomuliste kasvajate raskete ohutustulemuste riskid suurenevad koos annusega, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajakohastada annustamist (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2), et soovitada algannust 100 mg suurema venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate riskiga patsientidel ning et annuse 200 mg kasutamist võib kaalutleda patsientide korral, kellele oleks suurem annus kõige kasulik, st patsientidel, kellel on suur haiguskoormus, kuid puudub suurem risk raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks, või patsientidel, kellel ravivastus annusele 100 mg ööpäevas on ebapiisav. Pärast haiguse kontrolli alla saamist tuleb annust vähendada annuseni 100 mg üks kord ööpäevas. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutada vähemalt 65-aastastel patsientidel annust 100 mg üks kord ööpäevas.

Jyseleca (filgotiniib)

Seoses filgotiniibi tõestatud kasulikkusega kinnitavad kättesaadavad andmed, et filgotiniib on **reumatoidartriidi** ja **haavandilise koliidi** efektiivne ravim. Lisaks toetavad müügiloa hoidja esitatud üldised andmed seda, et filgotiniibi kasutamine võib olla kasulik ka reumatoidartriidiga või haavandilise koliidiga patsientidele, kellel ei ole tekkinud ravivastust TNF-inhibiitorile. Praegu on Jyseleca soovitatav annus 200 mg üks kord ööpäevas, vähemalt 75-aastastel patsientidele soovitatav algannus on 100 mg.

Uuringu ORAL Surveillance peamisi ohutustulemusi (venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, raskete infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate suurenenud risk tofatsitiniibi kasutamisel võrreldes TNF-inhibiitori kasutamisega) peetakse klassitoimeteks, mis on olulised kõigi JAK-inhibiitorite korral heakskiidetud näidustustel, ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 ajakohastatakse, et lisada klassihoiatused. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ajakohastatakse täiendavalt pärast filgotiniibi käsitlevate konkreetsete andmete läbivaatamist, et lisada kõrvaltoimena sepsis (esinemissagedus: aeg-ajalt).

Kuna uuringu ORAL Surveillance andmed viitavad, et raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia ja pahaloomuliste kasvajate riski suureneb koos annuse suurenemisega, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutada reumatoidartriidi ja haavandilise koliidi säilitusravi korral annust 100 mg üks kord ööpäevas patsientidel, kellel on suurem venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate risk ning vähemalt 65-aastastel patsientidel. Kui haigust ei suudeta piisavalt ohjata, võib annust suurendada annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Pikaajalise ravi korral tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Olumiant (baritsitiniib)

Seoses baritsitiniibi tõendatud kasulikkusega toetavad kättesaadavad andmed baritsitiniibi efektiivsust heakskiidetud näidustustel.

Kliiniliste uuringute alusel peeti baritsitiniibi kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks **atoopilise dermatiidiga** patsientidel, kes olid enne ravi baritsitiniibiga saanud süsteemset (tsüklosporiin) ravi. Dupilumaab oli baritsitiniibi kasutamise ajal teine kättesaadav heakskiidetud süsteemne ravi. Tsüklosporiini või dupilumaabiga ei ole tehtud nendevahelisi võrdlusuuringuid. Seoses efektiivsusega atoopilise dermatiidiga patsientidel, kes olid enne ravi baritsitiniibiga saanud süsteemset ravi, hõlmas ravimiarendusprogramm patsiente, kes olid üksnes süsteemse ravi kandidaadid. Uuringu BARI AD kogu andmekogumis olid varem ravi saanud 51% patsientidest ning üks uuring tehti patsientidega, keda oli varem ravitud tsüklosporiiniga. Selles uuringus oli nende patsientide osakaal, kellel 16. nädalal paranes ekseemi pindala ja raskusastme indeks 75% (EASI75), oluliselt suurem kui platseeborühmas. Neid tähelepanekuid toetasid ka teised tulemused. Toime kestis vähemalt kuni 52 nädalat.

Areaatalopeetsiaga seoses näitasid kaks põhiuuringut, milles osales 1200 raske areaatalopeetsiaga täiskasvanut, et baritsitiniib vähendas efektiivselt juustekadu võrreldes platseeboga. Neis uuringutes oli osalejaid, kellel pärast 36-nädalast ravi vähenes peanaha juuksekao ulatus üle 50%-lt alla 20%-ni, 4 mg baritsitiniibi võtnutest 34%, 2 mg baritsitiniibi võtnutest 20% ning platseebot võtnutest 4%.

Baritsitiniibi ja TNF-inhibiitori ohutuse peamine võrdlusallikas on praegu **reumatoidartriidi** vaatlusuuring B023, mille kohaselt on raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude (IRR 0,92; 1,27...2,91) ja venoosse trombemboolia (IRR 1,34; 0,84...2,14) risk suurem baritsitiniibi kui TNF-inhibiitori korral. Venoosse trombemboolia suuremat riski täheldati ka kliinilises uuringus, milles võrreldi otseselt baritsitiniibi ja TNF-inhibiitorit. Baritsitiniibi korral on venoosne trombemboolia juba loetletud/teadaolev kõrvaltoime ja lisatud ravimiteabesse. Peale selle näib tofatsitiniibi ja baritsitiniibi korral täheldatud raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja venoosse trombemboolia riski suurenemine olevat järjepidev ning arvestab JAK-inhibiitorite eeldatavat klassitoimet; uuringu ORAL Surveillance peamisi ohutustulemusi peetakse oluliseks ka baritsitiniibi korral. Samuti on andmeid, mis tõendavad, et baritsitiniibil on kliiniliselt oluline toime ka patsientidele, kellel varasem ravivastus adalimumaabile (TNF-inhibiitor) oli ebapiisav.

Üldiselt peetakse uuringu ORAL Surveillance peamisi ohutustulemusi (venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, raskete infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate (v.a mitemelanoomne nahavähk) suurenenud risk tofatsitiniibi kasutamisel võrreldes TNF-inhibiitoriga)

kõigi JAK-inhibiitorite klassitoimeteks. Lisaks näitavad kättesaadavad baritsitiniibi kliiniliste uuringute andmed teatud huvipakkuvate kõrvalnähtude esinemuse suurenemise trende ka baritsitiniibi korral. Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajakohastada ravimiteavet, et rakendada hoiatused kogu JAK-inhibiitorite rühmale ja kohaldada neid kõigile baritsitiniibi näidustustele, sh areaatalopeetsia näidustusele.

Kuna uuringu ORAL Surveillance andmed näitavad, et raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia ja pahaloomuliste kasvajate risk suureneb annuse suurenemisega, ajakohastatakse praegust soovitus kasutada 2 mg annust vähemalt 75-aastastel patsientidel, soovitades kasutada väiksemat annust 2 mg üks kord ööpäevas vähemalt 65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kellel on suurem venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate risk. Ebapiisava ravivastuse korral võib kaalutleda annust 4 mg üks kord ööpäevas.

Rinvoq (upadatsitiniib)

Käesolevas menetluses leitakse, et upadatsitiniibravi üldine kasulikkus on muutumatu ja seega on see kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1 esitatud efektiivsusandmetega. Müügiloa hoidja esitatud andmed toetavad upadatsitiniibi kasulikkust ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kellel ei olnud varem tekkinud ravivastust TNF-inhibiitoritele.

Seoses **atoopilise dermatiidiga** on upadatsitiniib kliiniliselt olulise efektiivsuse ja kiiresti algava toimega. Ravimit manustatakse suu kaudu. Peale selle ei ole upadatsitiniibi pikaajaline ohutus praegu tõestatud, mis on täiendav määramatus.

Hiljuti heaks kiidetud näidustuste korral (st haavandiline koliit ja radioloogilise leiuta aksiaalne spondüloartriit) on ohutusprofiil ja probleemid seoses kasulikkuse/riskiga kooskõlas muude heakskiidetud näidustuste ohutusprofiiliga.

Nagu järeldati praeguses läbivaatamises, peetakse uuringu ORAL Surveillance andmete peamisi ohutustulemusi kõigi JAK-inhibiitorite klassitoimeks. Lisaks toetavad kättesaadavad upadatsitiniibi kliiniliste uuringute andmed täiendavalt, et need on peamised ohutusprobleemid. Seetõttu soovitatakse ravimiohutuse riskihindamise komitee ajakohastada ravimiteavet, et rakendada hoiatused kogu JAK-inhibiitorite rühmale. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.4 ja 4.8 muudeti raskete infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate hoiatuste sõnastust pärast upadatsitiniibi konkreetsete andmete läbivaatamist, et lisada kõrvaltoimetena sepsis (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja mittemelanoomne nahavähk (esinemissagedus: sage).

Arvestades uuringus ORAL Surveillance täheldatud raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia ja pahaloomuliste kasvajate ohutusjuhtude sõltuvust annusest, mida peetakse JAK-inhibiitorite ravimirühma korral oluliseks, soovitatakse ravimiohutuse riskihindamise komitee uuendada Rinvoqi annustamist (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2), soovitades venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsientidel kasutada atoopilise dermatiidi ravim ja haavandilise koliidi säilitusravis annust 15 mg üks kord ööpäevas. Annust 30 mg üks kord ööpäevas võib kaalutleda patsientidel, kellele on kõige kasulik suurem annus, st patsientidel, kellel on suur haiguskoormus, kuid puudub suurem risk raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks, või patsientidel, kelle ravivastus ravivastus annusele 15 mg on ebapiisav. Soovitatakse ka mõlema seisundi säilitusravi ajal kasutada väikseimat efektiivset annust.

Xeljanz (tofatsitiniib)

Seoses tofatsitiniibi tõendatud kasulikkusega toetavad kättesaadavad andmed tofatsitiniibi efektiivsust heakskiidetud näidustustel. Müügiloa hoidja on esitanud tõendid tofatsitiniibi efektiivsuse kohta ka varem TNF-inhibiitoriga ravitud patsientidel.

Uuringu ORAL Surveillance (A3921133) lõplikud tulemused näitavad tofatsitiniibi teadaolevate kõrvaltoimete (sh rasked kardiovaskulaarsed kõrvalnähtud, müokardiinfarkt, venoosne trombemboolia, pahaloomulised kasvajad ja surm, mittemelanoomne nahavähk ja rasked infektsioonid) peamiste ohutusriskide suuremat esinemust tofatsitiniibiga ravitud patsientidel võrreldes TNF-inhibiitoriga ning seda mustrit täheldati tofatsitiniibi mõlema heakskiidetud annuse (st 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas) korral. Annusest sõltuvust täheldati mitme ohutustulemuse korral, kusjuures tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel oli üldsuremuse, trombembooliliste sündmuste ja raskete infektsioonide risk suurem kui tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-inhibiitori korral.

Tofatsitiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse, et lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.8 ja 5.1 uuringu ORAL Surveillance lõplikud tulemused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 olevat hoiatust venoosse trombemboolia, pahaloomuliste kasvajate ja raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude kohta ajakohastatakse vastavalt eespool kirjeldatule.

Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ajakohastada annustamissoovitusi haavandilise koliidiga patsientide säilitusannuse kohta (10 mg kaks korda ööpäevas) ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2, et viia need kooskõlla hoiatustega raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate kohta ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4.

Kokkuvõttes järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Cibinqo, Jyseleca, Olumianti, Rinvoqi ja Xeljanzi kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt positiivne, kui ravimiteavet muudetakse ja rakendatakse ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud riskiminimeerimisemeetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, mis käsitles põletikuliste haiguste raviks kasutatavate JAK-inhibiitorite ravimiohutuse järelevalve andmeid. Asjaomased ravimid on Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ja Xeljanz.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas kõiki esildismenetluse ajal esitatud andmeid seoses raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia, pahaloomuliste kasvajate, raskete infektsioonide ja üldsuresuse riskidega. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi vastuseid ning ajutise eksperdirühma koosoleku tulemusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et praegu kättesaadavate andmete põhjal peetakse tofatsitiniibi ja TNF-inhibiitorite võrdlusuuringus ORAL Surveillance JAK-inhibiitorite klassitoimeteks raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia, pahaloomuliste kasvajate, raskete infektsioonide ja üldsuresuse suurenenud riski. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et need reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud ohutustulemused kehtivad krooniliste põletikuliste haiguste raviks kasutatavate kõigi JAK-inhibiitorite heakskiidetud näidustuste suhtes. Absoluutse riski suurus sõltub siiski vastavate populatsioonide taustariskist.
- Nende riskide minimeerimiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee käesoleva läbivaatamise tulemusel lisada kõigi JAK-inhibiitorite ravimiteabesse hoiatused, et neid ravimeid tohivad kasutada vähemalt 65-aastased patsiendid, kes on praegu või on olnud varem pikaajalised suitsetajad, kellel on olnud aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid või kellel on muid pahaloomulisuse riskitegureid (nt praegune või varasem pahaloomuline kasvaja), ainult siis, kui sobivad ravialternatiivid ei ole kättesaadavad. Soovitatav on olla ettevaatlik kasutamisel venoosse trombemboolia teadaolevate riskiteguritega patsientidel (v.a eespool loetletud).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas läbi vaadata praegused annustamissoovitused, et vähendada annust teatavates riskiteguritega patsiendirühmades, sest täheldatud raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia, pahaloomuliste kasvajate, raskete infektsioonide ning üldsuresuse esinemine on sõltunud annusest.
 - Cibinqo korral soovitatakse venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate suurema riskiga patsientidele väiksemat algannust võimalusega suurendada annust ebapiisava ravivastuse korral. 65-aastastel ja vanematel patsientidel soovitatakse kasutada väiksemat annust.

- Jyseleca kasutamisel reumatoidartriidi raviks ja haavandilise koliidi säilitusraviks on soovitatav kasutada väiksemat annust patsientidel, kellel on suurem venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude või pahaloomuliste kasvajate risk, ning vähemalt 65-aastastel patsientidel võimalusega suurendada annust ebapiisava ravivastuse korral.
 - Olumianti korral soovitatakse väiksemat annust patsientidele, kellel on suurem venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja pahaloomuliste kasvajate risk, vähemalt 65-aastastele patsientidele ning krooniliste ja korduvate infektsioonidega patsientidele, koos võimalusega suurendada annust, kui ravivastus on ebapiisav.
 - Rinvoqi kasutamisel atoopilise dermatiidi raviks ja haavandilise koliidi säilitusraviks on soovitatav kasutada väiksemat annust patsientidel, kellel on suurem venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude või pahaloomuliste kasvajate risk, ning vähemalt 65-aastastel patsientidel võimalusega suurendada annust ebapiisava ravivastuse korral.
 - Xeljanzi suurt annust ei soovitata enam kasutada nende haavandilise koliidiga patsientide raviks, kellel on kardiovaskulaarsed ja pahaloomulisuse riskitegurid, v.a kui puudub sobiv alternatiivne ravi.
- Esitatud kliinilistele andmetele tuginedes soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada uued kõrvaltoimed: Jyseleca korral lisada sepsis (esinemissagedus: sage) ning Rinvoqi korral lisada sepsis (esinemissagedus: aeg-ajalt) ja mittemelanoomne nahavähk (sagedus: sage).
 - Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas vastavalt muuta ka teabematerjalide põhielemente.
 - Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas ajakohastada vastavalt riskijuhtimiskavasid, sh ravimikasutusuringuid.
 - Samuti leppis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku tervishoiutöötajate teatise laialisaatmises ja selle levitamise ajakavas.

Eespool öeldut arvestades järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimite Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ja Xeljanz kasulikkuse ja riski tasakaal

- on soodne, kui ravimiteabesse tehakse muudatused ja võetakse muud eespool kirjeldatud riskiminimeerimismeetmed.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.