

Melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2022. január 28-án a 726/2004/EK rendelet 20. cikke alapján az Európai Bizottság kikérte az Ügynökség véleményét arra vonatkozóan, hogy a Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq és Xeljanz forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Ez a betérjesztési eljárás a gyulladásoos betegségek tekintetében engedélyezett JAK-gátlókra vonatkozik:

- Xeljanz (tofacitinib): rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (PsA), spondylitis ankylopoetica (AS), colitis ulcerosa (CU) és juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecia areata (AA) és atópiás dermatitis (AD)
- Cibinqo (abrocitinib): AD
- Jyseleca (filgotinib): RA és CU
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, nem radiográfiás axiális spondyloarthritis (nr-axSpA), CU és AD

Ezek a gyógyszerek gátolják a különböző JAK-izofarmákat, amelyek gyengítik az interleukinok és interferonok jelátvitelét, ami az immunválasz és a gyulladásoos válasz modulációját eredményezi.

A jelen betérjesztési eljárás háttere az A3921133. számú ORAL felügyeleti vizsgálatból származó adatokon alapul. Ez egy III.b/4. fázisú véletlen besorolásoos vizsgálat, amely a két adagban (5 mg és 10 mg naponta kétszer) adott tofacitinib biztonságosságát értékeli TNF-gátlóval összevetve. A vizsgálat egy forgalomba hozatal utáni kötelezettségvállalás a kardiovaszkuláris események kockázatának értékelésére 50 éves vagy idősebb, legalább egy kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkező és közepesen vagy súlyosan aktív RA-ban szenvedő betegeknél.

Az ORAL felügyeleti vizsgálat időközti eredményeit 2019-ben egy 20. cikk szerinti betérjesztési eljárásban (EMA/H/A-20/1485) értékelték, és a végleges eredmények előzetes elemzését belefoglalták a 2021 júniusában lezárult jelzéskezelési eljárásba (EPITT 19382). A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tofacitinib a vénás thromboembolia (VTE) fokozott kockázatával társul, és potenciálisan fennáll a fokozott mortalitás kockázata. Ezt részben a tofacitinib alkalmazása esetén jelentkező, súlyos fertőzések miatti magasabb mortalitás magyarázza, és ez különösen érzékelhető volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél. TNF-gátlóhoz képest továbbá a tofacitinib esetében gyakrabban fordultak elő súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE) és magasabb volt a rosszindulatú elváltozások kockázata. A tofacitinib kísérőiratait ennek megfelelően frissítették, de a többi JAK-gátló kísérőiratait nem.

A befejezett ORAL felügyeleti vizsgálat végleges eredményei megerősítették az előzetes elemzésben megfigyelt eredményeket. A többi JAK-gátlóval nem végeztek véletlen besorolásoos, kontrollos vizsgálatokat kifejezetten a releváns biztonságossági aggályok értékelésére. Az I4V-MC-B023 (B023) megfigyelő vizsgálatban azonban a baricitinibre vonatkozó előzetes eredmények az RA-ban szenvedő betegeknél az MACE és a VTE megnövekedett arányát mutatták a TNF-gátlóhoz képest. Ezért biztonságossági betérjesztést kezdeményeztek annak értékelésére, hogy a tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegeknél az MACE-vel, a VTE-vel, a súlyos fertőzésekkel, a rosszindulatú elváltozásokkal és a mortalitással kapcsolatos biztonságossági aggályok osztályhatásnak tulajdoníthatók-e, valamint a tofacitinib krónikus gyulladásoos betegségek kezelésére alkalmazott JAK-gátlók előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásának értékelésére.

A jelenleg rendelkezésre álló mechanisztikus adatok értékelését követően ezen anyagok biztonságossági profiljának ismeretében a PRAC az ORAL felügyeleti vizsgálatban a tofacitinibbel végzett kezelés során megfigyelt főbb biztonságossági eseményeket a JAK-gátlók általános osztályhatásaként vizsgálta. Ezt az álláspontot az ad hoc szakértői csoport is támogatta.

Elismerték, hogy az, hogy a tofacitinib MACE-re, VTE-re, súlyos fertőzésekre, rosszindulatú elváltozásokra és mortalitásra vonatkozó, az ORAL felügyeleti vizsgálatból származó adatok milyen mértékben alkalmazhatók az összes gyulladásos betegségekre engedélyezett JAK-gátlóra a célpopulációkban, az adott populációk hasonlóságaitól is függ, többek között attól, hogy vannak-e kockázati tényezők a megfigyelt nemkívánatos események előfordulásának. Az ORAL felügyeleti vizsgálat populációja összességében kellőképpen hasonlóknak tekinthető a felnőttkori arthritis esetében az RA és PsA indikációi által lefedett populációkhoz ahhoz, hogy az adatok extrapolálhatók legyenek. Az egyéb reumás betegségek és a CU célpopulációi kellőképpen hasonlóknak tekinthetők a fontos betegségjellemzők és a kiindulási kockázati tényezők tekintetében ahhoz, hogy az ORAL felügyeleti vizsgálat adatai relevánsak legyenek.

Az AD populációjában a kockázati tényezők (köztük az életkor és a társbetegségek) előfordulási gyakorisága eltérő az RA populációjához képest, ami főként az alacsonyabb életkorral és a betegség-specifikus különbségekkel magyarázható. Az AD-ben szenvedő betegek esetében már az alapbetegség miatt fokozott kockázata áll fenn a kardiovaszkuláris komorbiditásnak az általános populációhoz képest (pl. Ivert et al., 2019), ami igazolja az ORAL felügyeleti vizsgálatban az RA-ra vonatkozóan megfigyelt eredmények AD-re történő extrapolációjának jogosultságát. A súlyos AA kezelését illetően a PRAC elismerte, hogy ebben a betegcsoportban általában kevesebb kockázati tényező áll fenn a fő súlyos biztonságossági kimenetek tekintetében, mint például az RA-s betegeknél, mivel ezek legalább az alapbetegséggel nem állnak összefüggésben.

Mindazonáltal, amint arra az ad hoc szakértői csoport is rámutatott, ha egy betegnél az engedélyezett indikációk bármelyike tekintetében kockázati tényezők állnak fenn, a beteg ugyanúgy kockázatnak lenne kitéve az ezen felülvizsgálat tárgyát képező biztonságossági megállapításokat illetően. A JAK-gátlókat krónikus kezelést igénylő indikációkban alkalmazzák, tehát azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn kockázati tényező, potenciálisan hosszú ideig tart a kitétség. Így a súlyos nemkívánatos események abszolút kockázatának kis mértékű növekedése is klinikailag releváns lehet. Ezeket a kockázatokat figyelemmel kísérik, és a folyamatban lévő engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatokban tovább fogják jellemezni.

Ezért, mivel a biztonságossági események osztályhatásnak tekinthetők, és mivel ezen események kockázati tényezők előfordulhatnak a JAK-gátlóval kezelt populációkban, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezek a fontos biztonságossági aggályok minden engedélyezett indikációban relevánsak, az AD és az AA populációiban is.

Az osztályhatások hatása az összes vizsgált JAK-gátló előny-kockázat profiljára

A JAK-gátlók előnyös hatásaival kapcsolatban ebben a felülvizsgálatban nem merültek fel új adatok. Fontos, hogy előnyös hatásaik általában klinikailag relevánsnak tűnnek a TNF-gátlókra (a nem bőrgyógyászati indikációkban), illetve a korábbi szisztémás AD-kezelésre nem reagáló betegek számára is.

Mivel az ORAL felügyeleti vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy a jelentős biztonságossági kimenetek kockázatai nőnek a dózissal, javasolt a jelenlegi adagolási tanács (alkalmazási előírás, 4.2 pont) felülvizsgálata minden készítmény esetében, hogy csökkentsék a dózist az MACE, a VTE vagy a rosszindulatú elváltozások kockázati tényezőivel rendelkező, valamint a 65 éves vagy idősebb betegeknél.

A különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket (alkalmazási előírás, 4.4 pont) minden készítményre vonatkozóan frissítették, hogy összhangban legyenek a tofacitinib alkalmazására vonatkozóan az ORAL felügyeleti vizsgálat alapján megállapított jelenlegi ajánlásokkal. Jelenleg a javaslat szerint a tofacitinib kizárólag akkor alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre megfelelő kezelési alternatíva a 65 évesnél idősebb, a jelenleg vagy korábban dohányzó, valamint az olyan betegek esetében, akiknél egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők állnak fenn. A VTE ismert kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél körültekintő alkalmazás javasolt.

Az ad hoc szakértői csoport javasolta továbbá a Xeljanz-ra vonatkozó, már meglévő figyelmeztetés megerősítését, miszerint a készítményt körültekintően kell alkalmazni a kockázati tényezők által érintett és 50 év feletti betegeknél, az ORAL felügyeleti vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelően. Az ORAL felügyeleti vizsgálatban részt vevő betegekéhez hasonló kockázati tényezők által érintett betegek számára ugyanakkor a fent leírtaknak megfelelően már szerepel a tofacitinibre vonatkozó figyelmeztetés.

A jelen felülvizsgálat során javasolt figyelmeztetések továbbra is tartalmazták a tofacitinibre vonatkozó figyelmeztetés bizonyos frissítéseit:

- Frissítették az MACE-re vonatkozó figyelmeztetést, hogy az kockázati tényezőként tartalmazza a *kórelőzményben előforduló atheroscleroticus cardiovascularis betegséget*, amint azt az ORAL felügyeleti vizsgálat post hoc elemzése is alátámasztja.
- Frissítették az MACE-re és a rosszindulatú elváltozásokra vonatkozó figyelmeztetéseket, hogy jelezzék, a kockázati tényezők az ORAL felügyeleti vizsgálatban részt vevő betegek esetében a dohányzás hosszú időtartamának megfelelően a *hosszú ideje* dohányzó betegekre is vonatkoznak.
- Az ösztromortalitás további kockázatot jelent a 65 éves vagy idősebb betegek számára.
- Frissítették a VTE kockázati tényezőit, hogy kizárják azokat a tényezőket, amelyek átfedésben vannak a rosszindulatú elváltozások és az MACE esetében jelentkező kockázatokkal, hogy ne szerepeljenek eltérő információk a figyelmeztetésekből, mivel különböző ajánlások léteznek.

Annak érdekében, hogy a JAK-gátlók alkalmazása előtt és alatt a felíró orvosok számára a legfontosabb megfontolásokat külön kiemeljék, a PRAC egy keretes figyelmeztetés hozzáadását javasolta az alkalmazási előírás 4.4 pontjához azon betegcsoportok feltüntetésére, akiknél a JAK-gátlók kizárólag akkor alkalmazhatók, ha más kezelési alternatívák nem állnak rendelkezésre.

Az ORAL felügyeleti vizsgálatban azonosított biztonságossági aggályok hatását az összes vizsgált JAK-gátló tekintetében engedélyezett minden indikáció esetében mérlegelték. A PRAC elismerte, hogy – amint azt az ad hoc szakértői csoport is kiemelte – az ORAL felügyeleti vizsgálat populációja egy magas kardiovaszkuláris kockázatú populációt alkot, amelybe a beválasztási kritériumok alapján nem tartoznak bele az alacsony kardiovaszkuláris kockázatú személyek. Ezen kardiovaszkuláris kockázat tekintetében kiterjesztett populáció esetében az RA-betegség átlagos időtartama több mint 10 év volt (Ytterberg et al. 2022), ami sok szempontból eltérhet a JAK-gátlók engedélyezett indikációiban megcélzott uniós populációktól. A PRAC azt is megállapította, hogy az ORAL felügyeleti vizsgálatban megfigyelt abszolút kockázatok valószínűleg kisebb mértékűek az alacsonyabb kiindulási kockázattal rendelkező populációknál. A fő kihívást az abszolút kockázatok nagyságrendjének becslése jelenti az alacsonyabb kiindulási kockázattal és eltérő betegségjellemzőkkel rendelkező különböző betegcsoportokban, hogy ezek a kockázatok összevethetők legyenek a megfigyelt/várt előnyös hatásokkal, és arányos kockázatcsökkentő intézkedések legyenek megállapíthatók. Ehhez az értékeléshez némi útmutatás nyerhető az ORAL felügyeleti vizsgálatban részt vevő alcsoportok post hoc elemzéséből, de bizonytalanságok is fennállnak, például abból adódóan, hogy milyen mértékben

általánosíthatók az ORAL felügyeleti vizsgálat adatai a JAK-gátlók engedélyezett indikációiban megcélzott valamennyi populációra nézve.

Az összes rendelkezésre álló adatot és az ad hoc szakértői csoport véleményét figyelembe véve a PRAC úgy ítélte meg, hogy a pozitív előny-kockázat profil megtartása és annak érdekében, hogy a nemkívánatos események alacsony kockázatával rendelkező betegeket ne fosszák meg a hatékony kezelés lehetőségétől, az a megközelítés a helyénvalóbb, amely a nagyobb pontosságra és a könnyen azonosítható egyéni kockázati tényezőkre helyezi a hangsúlyt ahelyett, hogy az alkalmazást korlátozná az adott célpopulációkban. Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a bizonyos kockázati tényezőkkel rendelkező betegekre vonatkozó figyelmeztetéseket tüntessék fel *valamennyi* engedélyezett JAK-gátló alkalmazási előírásának 4.4 pontjában, így nyújtva segítséget a gyógyszer felíró orvosok számára az egyes betegekre vonatkozó előnyös hatások és kockázatok értékeléséhez.

A PRAC minden készítmény esetében javasolta az alábbiakat is: a meglévő oktatóanyagok fő elemeinek frissítése a jelen eljárás során javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseknek megfelelően, az engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatok aktualizálása az újonnan azonosított kockázatok nyomon követése érdekében, a meglévő gyógyszerhasználati esettanulmányok frissítése, illetve új gyógyszerhasználati esettanulmányok elvégzése, amennyiben az újonnan javasolt kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékeléséhez nem állnak rendelkezésre ilyenek. A PRAC tudomásul vette az ad hoc szakértői csoport ajánlását, miszerint további farmakovigilanciái tevékenységeket kell mérlegelni. A PRAC ilyen további tevékenységeket azonban nem tartott szükségesnek, mivel az 5 JAK-gátlóra vonatkozóan számos engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat van folyamatban. A PRAC egyetértett azzal, hogy egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatót kell eljuttatni az egészségügyi szakemberek részére, hogy tájékozódjanak a javasolt kockázatminimalizáló intézkedésekről.

Az egyes vizsgált JAK-gátlók előny-kockázat profilja

Cibinqo (abrocitinib)

A Cibinqo-t a közelmúltban engedélyezték az AD kezelésére. Az előnyös hatást illetően az abrocitinib hatásosnak bizonyult az **AD** kezelésében monoterápiaként és kombinációs vizsgálatokban egyaránt. A korábban immunsuppresszánsokkal végzett szisztémás kezelésben részesült betegeknél kifejtett hatások összhangban álltak az átfogó vizsgálat populációjának eredményeivel. Az AD fellángolásának hosszú távú megelőzését az indukciós-fenntartó kezelésben részesülő betegek többségénél elérték. A készítmény jelenleg napi egyszeri 200 mg-os dózis indukciós kezelésként történő alkalmazására engedélyezett, amelynek célja a betegség gyors kontrollja, és amelyet a legtöbb beteg esetében a fenntartó kezelés során a legalacsonyabb hatásos dózissra való dóziscsökkentés követ. A 65 éves vagy idősebb betegeknél napi egyszeri 100 mg-os kezdő dózis javasolt; az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontja hivatkozással szolgál olyan egyéb betegcsoportok esetében, akiknél előnyös lehet a 100 mg-os kezdő dózis.

A megállapított kockázatokat illetően a rendelkezésre álló hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak. A thromboemboliás események, köztük a tüdőembólia, mindazonáltal már szerepelnek a nem gyakori mellékhatások között. Emellett a herpes zoster, többek között a szemészeti zoster (gyakori), és a tüdőgyulladás (nem gyakori) már szerepel mellékhatásként. Bár a jelenleg rendelkezésre álló adatok még nem elég kiforrottak a végső következtetéshez, az MACE esetében dózisfüggésre utaló tendencia figyelhető meg, és ennek előfordulása gyakoribb, mint a vizsgálatok összehasonlító karjában.

Figyelembe véve az ORAL felügyeleti vizsgálat eredményeit, amelyek azt mutatják, hogy néhány fontos biztonságossági aggály esetében csak 2 évnél hosszabb kezelés után vált nyilvánvalóvá a

fokozott kockázat, bizonytalanságok állnak fenn az abrocitinib hosszú távú biztonságosságát illetően. Mivel azonban ennek a vizsgálatnak az eredményei relevánsnak tekinthetők a jelen betérjesztés tárgyát képező valamennyi anyag tekintetében, a fő kimenetek az abrocitinib esetében is biztonságossági aggálynak tekinthetők. Ezért a PRAC a kísérőiratok frissítését javasolta annak érdekében, hogy a JAK-gátlók osztályában figyelmeztetéseket alkalmazzanak. Az abrocitinibre vonatkozó adatok ezen eljárás keretében történő felülvizsgálatát követően a rosszindulatú elváltozásokra és a VTE-re vonatkozó figyelmeztetések (alkalmazási előírás, 4.4 pont) további felülvizsgálatára is sor került.

Mivel az ORAL felügyeleti vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy az MACE, a VTE és a rosszindulatú elváltozások fő biztonságossági kimeneteleinek kockázata a dózis emelésével nő, a PRAC az adagolás (alkalmazási előírás, 4.2 pont) frissítését javasolta 100 mg-os kezdő dózist előírva a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások magasabb kockázatának kitett betegeknek, illetve azt, hogy a 200 mg-os dózis alkalmazása megfontolható olyan betegeknek, akiknél a legelőnyösebb lenne a magasabb dózis, azaz azon betegek esetében, akiknél nagy a betegség terhe, az MACE, a VTE és a rosszindulatú elváltozások kockázata azonban nem nagyobb, illetve akiknél a 100 mg-os dózissal adott válasz nem megfelelő. A dózist a betegség kontrollálása esetén napi egyszeri 100 mg-ra kell csökkenteni. Emellett a PRAC 65 éves vagy idősebb betegeknek napi egyszeri 100 mg alkalmazását javasolja.

Jyseleca (filgotinib)

A filgotinib igazolt előnyös hatásait illetően a rendelkezésre álló adatok alátámasztják, hogy a filgotinib hatásos az **RA** és a **CU** kezelésében. A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott átfogó adatok alátámasztják továbbá, hogy azon RA-ban vagy CU-ban szenvedő betegeknek, akiknél nem alakult ki terápiás válasz TNF-gátlóra, előnyös lehet a filgotinib alkalmazása. A Jyseleca jelenleg ajánlott dózisa naponta egyszer 200 mg, 75 éves vagy idősebb betegeknek pedig 100 mg-os kezdő dózis javasolt.

Összességében a VTE, az MACE, a súlyos fertőzések és a rosszindulatú elváltozások fokozott kockázata tekintetében az ORAL felügyeleti vizsgálat fő biztonságossági kimenetelei a tofacitinib esetében a TNF-gátlóval szemben az összes JAK-gátló engedélyezett indikációiban releváns osztályhatásnak tekinthetők, és az osztályra vonatkozó figyelmeztetések feltüntetése érdekében az alkalmazási előírás 4.4 pontját frissítik. A filgotinibre vonatkozó adatok ezen eljárás keretében történő felülvizsgálatát követően frissítik továbbá az alkalmazási előírás 4.8 pontját, hogy a szepszist mint mellékhatást (gyakoriság: nem gyakori) feltüntessék.

Mivel az ORAL felügyeleti vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy az MACE, a VTE és a rosszindulatú elváltozások kockázata a dózis emelésével nő, a PRAC az RA kezelésére és a CU fenntartó kezelésére napi egyszeri 100 mg alkalmazását javasolta a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások fokozott kockázatának kitett, valamint a 65 éves vagy idősebb betegeknek. Elégtelen betegségkontroll esetén az adagot napi egyszeri 200 mg-ra lehet emelni. Hosszú távú kezelés esetén a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni.

Olumiant (baricitinib)

A baricitinib igazolt előnyös hatásait illetően a rendelkezésre álló adatok alátámasztják, hogy a baricitinib hatásos kezelés az engedélyezett indikációiban.

Az **AD** esetében a klinikai vizsgálatok alapján a baricitinib előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető azoknál a betegeknek, akik a baricitinibbel végzett kezelést megelőzően szisztémás terápiában (ciklosporin) részesültek. A baricitinib alkalmazásának időpontjában a dupilumab volt a második rendelkezésre álló, engedélyezett szisztémás kezelés. Ciklosporinnal vagy dupilumabbal nem végeztek közvetlen összehasonlító vizsgálatokat. A baricitinib alkalmazását megelőzően szisztémás terápiával

kezelt, AD-ben szenvedő betegeknél vizsgált hatásosságot illetően a gyógyszerfejlesztési programban olyan betegek vettek részt, akik kizárólag szisztémás kezelésre várnak. Az All BARI AD adatkészletben a betegek 51%-a részesült korábbi kezelésben, egy vizsgálatot pedig korábban ciklosporinnal kezelt betegekkel végeztek. Ebben a vizsgálatban az EASI-75 értéket a 16. héten elérő betegek aránya jelentősen nagyobb volt, mint a placebo esetében, és a másodlagos eredmények alátámasztották ezeket a megállapításokat. A hatások legalább 52 hétig tartottak.

Az **AA** vonatkozásában a súlyos alopecia areatában szenvedő 1200 felnőtt részvétel végzett két fő vizsgálat azt igazolta, hogy a placebohoz képest a baricitinib hatásosan csökkentette a hajhullást. Ezekben a vizsgálatokban 36 hetes kezelést követően a hajvesztés mértéke a 4 mg baricitinibbel kezelt betegek 34%-ánál, a 2 mg baricitinibbel kezelt betegek 20%-ánál, illetve a placebót kapott betegek 4%-ánál csökkent több mint 50%-ról 20% alá.

A baricitinib és a TNF-gátló biztonságossága közötti összehasonlítás fő forrása jelenleg az **RA**-ra végzett megfigyeléses B023-as vizsgálat, amely az MACE (IRR 0,92; 1,27–2,91) és a VTE (IRR 1,34; 0,84–2,14) fokozott kockázatára utal a baricitinib esetében a TNF-gátlóhoz képest. Egy, a baricitinibet és a TNF-gátlót közvetlenül összehasonlító klinikai vizsgálatban is kimutatták, hogy a VTE magasabb kockázata áll fenn. A VTE már felvett/ismert mellékhatás a baricitinib esetében, és szerepel a kísérőiratokban. Az MACE és a VTE megfigyelt fokozott kockázata a tofacitinib és a baricitinib esetében is konzisztensnek tűnik, és figyelembe véve a JAK-gátlókra vonatkozóan feltételezett osztályhatást, az ORAL felügyeleti vizsgálat fő biztonságossági kimenetelei a baricitinib esetében is relevánsnak tekinthetők. Végezetül vannak adatok, amelyek azt mutatják, hogy a baricitinib klinikailag releváns hatással bír az adalimumabra (TNF-gátló) korábban nem megfelelően reagáló betegek esetében is.

Összességében a VTE, az MACE, a súlyos fertőzések és a rosszindulatú elváltozások (a nem melanóma típusú bőrrák kivételével) fokozott kockázata tekintetében az ORAL felügyeleti vizsgálat fő biztonságossági kimenetelei a tofacitinib esetében a TNF-gátlóval szemben az összes JAK-gátló esetében releváns osztályhatásnak tekinthetők. Ezenfelül a baricitinibbel kapcsolatban rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatok azt mutatják, hogy néhány nemkívánatos esemény előfordulási gyakorisága a baricitinib alkalmazása esetén is növekszik. Ezért a PRAC a kísérőiratok frissítését javasolta annak érdekében, hogy a JAK-gátlók osztályában figyelmeztetéseket alkalmazzanak, és azokat a baricitinib valamennyi indikációjában alkalmazzák, beleértve az AA indikációját is.

Mivel az ORAL felügyeleti vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy az MACE, a VTE és a rosszindulatú elváltozások fő biztonságossági kimeneteleinek kockázata a dózis emelésével nő, a 75 éves vagy idősebb betegek számára 2 mg-os dózis alkalmazását előírányzó jelenlegi ajánlást frissítik, és napi egyszeri 2 mg-os kisebb dózis alkalmazását javasolják 65 éves vagy idősebb betegeknél, valamint olyan betegeknél, akiknél magasabb a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások kockázata. Nem megfelelő válasz esetén megfontolható napi egyszeri 4 mg-os dózis alkalmazása.

Rinvoq (upadacitinib)

Az upadacitinibbel végzett kezelés általános előnyös hatása a jelenlegi eljárás szerint nem változik, így az megfelel az engedélyezett alkalmazási előírás 5.1 pontjában szereplő hatásossági adatok ismertetésének. A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok alátámasztják az upadacitinib előnyös hatását olyan, RA-ban, PsA-ban és AS-ben szenvedő betegeknél is, akiknél korábban nem alakult ki terápiás válasz a TNF-gátlókra.

Az **AD**-t illetően az upadacitinib hatása klinikailag releváns, mivel rövid időn belül jelentkezik, és szájon át kell alkalmazni. Emellett az upadacitinib hosszú távú biztonságossága jelenleg nem igazolt, ami további bizonytalanságot jelent.

A közelmúltban engedélyezett indikációk, vagyis a CU és az nr-axSpA esetében a biztonságossági profil és az előny-kockázat profillal kapcsolatos aggályok összhangban állnak a többi engedélyezett indikáció biztonságossági profiljával és az azokkal kapcsolatos aggályokkal.

Amint azt a jelen felülvizsgálat megállapította, az ORAL felügyeleti vizsgálat adatainak fő biztonságossági kimenetelei az összes JAK-gátló esetében osztályhatásnak tekinthető. Ezenfelül az upadacitinibbel kapcsolatosan rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatok is alátámasztják ezeket a fő biztonságossági aggályokat. Ezért a PRAC a kísérőiratok frissítését javasolta annak érdekében, hogy a JAK-gátlók osztályában figyelmeztetéseket alkalmazzanak. Az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjában a súlyos fertőzésekre és rosszindulatú elváltozásokra vonatkozó figyelmeztetések szövegét tovább módosították, miután felülvizsgálták az upadacitinibre vonatkozó adatokat a szepszis (gyakoriság: nem gyakori) és a nem melanóma típusú bőrrák (gyakoriság: gyakori) mint mellékhatás hozzáadása céljából.

Tekintettel arra, hogy az ORAL felügyeleti vizsgálatban megfigyelt és a JAK-gátlók osztálya szempontjából relevánsnak tekintett biztonságossági események, azaz az MACE, a VTE és a rosszindulatú elváltozások dóziszfüggők, a PRAC a Rinvoq adagolásának (alkalmazási előírás, 4.2 pont) frissítését javasolta az AD kezelésére és a CU fenntartó kezelésére napi egyszeri 15 mg alkalmazását előírva a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Megfontolható a napi egyszeri 30 mg-os dózis alkalmazása azoknál a betegeknél, akiknél a legelőnyösebb lenne a magasabb dózis, azaz azon betegek esetében, akiknél nagy a betegség terhe, az MACE, a VTE és a rosszindulatú elváltozások kockázata azonban nem nagyobb, illetve akiknél a 15 mg-os dózissal adott válasz nem megfelelő. Fenntartó kezelés során a legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazása is javasolt mindkét helyzetben.

Xeljanz (tofacitinib)

A tofacitinib igazolt előnyös hatásait illetően a rendelkezésre álló adatok alátámasztják, hogy a tofacitinib hatásos kezelés az engedélyezett indikációiban. A forgalombahozatali engedély jogosultja most a korábban TNF-gátlóval kezelt betegekre vonatkozóan is nyújtott be a tofacitinib hatásosságát alátámasztó adatokat.

Az ORAL felügyeleti vizsgálat (A3921133) végleges eredményei a tofacitinib ismert mellékhatásai, köztük az MACE, az MI, a VTE, a rosszindulatú elváltozások és a halál, a nem melanóma típusú bőrrák és a súlyos fertőzések előfordulási gyakoriságának növekedését mutatják a tofacitinibvel kezelt betegeknél a TNF-gátlóhoz képest, és ezt a mintázatot a tofacitinib mindkét engedélyezett dózisa (azaz naponta kétszer 5 mg és naponta kétszer 10 mg) esetében megfigyelték. Dóziszfüggést figyeltek meg számos biztonságossági kimenetel esetében, amelyek napi kétszer 10 mg tofacitinibnél az összmortalitás, a thromboemboliás események és a súlyos fertőzések megnövekedett kockázatával jártak a napi kétszeri 5 mg tofacitinibhez és TNF-gátlóhoz képest.

A tofacitinib alkalmazási előírását frissítik, hogy az az alkalmazási előírás 4.8 és 5.1 pontjában tartalmazza az ORAL felügyeleti vizsgálat végleges eredményeit.

Az alkalmazási előírás 4.4 pontjában a VTE-re, a rosszindulatú elváltozásokra és az MACE-re vonatkozó, meglévő figyelmeztetést a fent leírtak szerint frissítik.

A PRAC javasolta továbbá az alkalmazási előírás 4.2 pontjában a CU-ban szenvedő betegeknél a napi kétszeri 10 mg-os fenntartó dózissal vonatkozó adagolási ajánlás frissítését az MACE-re és a rosszindulatú elváltozásokra vonatkozóan az alkalmazási előírás 4.4 pontjában feltüntetett figyelmeztetésekkel való összehangolás érdekében.

Összességében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kísérőiratok módosításával és a PRAC által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések bevezetésével a Cibinqo, a Jyseleca, az Olumiant, a Rinvoq és a Xeljanz előny-kockázat profilja pozitív marad.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette a gyulladáscsökkentő gyógyszerek kezelésére alkalmazott JAK-gátlókra vonatkozó farmakovigilanciái adatok alapján a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást. Az érintett készítmények a Cibinqo, a Jyseleca, az Olumiant, a Rinvoq és a Xeljanz.
- A PRAC megvizsgálta a betegjelentés során a súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE), a vénás thromboembolia (VTE), a rosszindulatú elváltozások, a súlyos fertőzések és az összmortalitás kockázatával kapcsolatosan benyújtott valamennyi adatot. Ez kiterjedt a forgalombahozatali engedély jogosultjai által írásban és szóbeli magyarázat során benyújtott válaszokra, valamint az ad hoc szakértői csoport ülésének eredményére.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a tofacitinibbel végzett ORAL felügyeleti vizsgálatban a TNF-gátlókkal összehasonlítva az MACE, a VTE, a rosszindulatú elváltozások, a súlyos fertőzések és az összmortalitás magasabb kockázata a JAK-gátlók osztályhatásának tekinthető. A PRAC azt is megállapította, hogy a reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági eredmények a krónikus gyulladáscsökkentő gyógyszerek kezelésére alkalmazott JAK-gátlók valamennyi engedélyezett indikációjára vonatkoznak. Az abszolút kockázat nagysága azonban az adott populációkban fennálló háttérkockázattól függ.
- Ezen kockázatok minimalizálása érdekében a PRAC javasolta, hogy minden, az ebben a vizsgálatban szereplő JAK-gátló esetében alkalmazandó figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy ezekkel a készítményekkel csak akkor szabad olyan 65 éves vagy idősebb betegeket kezelni, akik jelenleg vagy hosszú ideje dohányoznak, kórtörténetükben atheroscleroticus cardiovascularis betegség vagy egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényező szerepel vagy egyéb malignitási kockázati tényezővel (pl. jelenlegi vagy korábbi rosszindulatú elváltozás) rendelkeznek, ha nem állnak rendelkezésre megfelelő kezelési alternatívák. A fent felsoroltaktól eltérő, a VTE ismert kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél körültekintő alkalmazás javasolt.
- A PRAC a dózis csökkentése érdekében javasolta a jelenlegi adagolási tanács felülvizsgálatát bizonyos kockázati tényezőkkel rendelkező betegcsoportokban, mivel az MACE, a VTE, a rosszindulatú elváltozások, a súlyos fertőzések és az összmortalitás előfordulása dózisfüggőnek mutatkozott.
 - A Cibinqo esetében alacsonyabb kezdő dózis javasolt olyan betegeknél, akiknél magasabb a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások kockázata, nem megfelelő válasz esetén pedig a dózis növelhető. Az alacsonyabb dózis 65 éves és idősebb betegeknél javasolt.
 - A Jyseleca esetében az RA kezelésében és a CU fenntartó kezelésében alacsonyabb dózis javasolt a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások magasabb kockázatának kitett, valamint a 65 éves vagy idősebb betegeknél, nem megfelelő válasz esetén pedig a dózis növelhető.
 - Az Olumiant esetében alacsonyabb adag javasolt a VTE, az MACE és a rosszindulatú elváltozások kockázatának jobban kitett betegeknél, a 65 éves vagy idősebb

betegeknél, valamint azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében krónikus és visszatérő fertőzések szerepelnek, nem megfelelő válasz esetén pedig a dózis növelhető.

- A Rinvoq esetében az AD kezelésére és a CU fenntartó kezelésére alacsonyabb dózis javasolt a VTE, az MACE, a rosszindulatú elváltozások magasabb kockázatának kitett, valamint a 65 éves vagy idősebb betegeknél, nem megfelelő válasz esetén pedig a dózis növelhető.
- A Xeljanz esetében a magas dózis a továbbiakban nem javasolt a kardiovaszkuláris és malignitási kockázati tényezőkkel rendelkező, colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére, kivéve, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés.
- A benyújtott klinikai adatok alapján a PRAC javasolta, hogy új mellékhatásokat illesszenek be a Jyseleca-ra vonatkozóan, kiegészítve azokat a szepszissel (gyakoriság: nem gyakori), a Rinvoq-ra vonatkozóan pedig a szepszissel (gyakoriság: nem gyakori) és a nem rosszindulatú bőrrákkal (gyakoriság: gyakori).
- A PRAC javasolta az oktatóanyagok kulcsfontosságú elemeinek ennek megfelelő frissítését.
- A PRAC javasolta a kockázatkezelési tervek frissítését, beleértve a gyógyszerhasználati esettanulmányokat.
- A PRAC továbbá az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásban, valamint az annak terjesztésére vonatkozó határidőkben is megállapodott.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Cibinqo, a Jyseleca, az Olumiant, a Rinvoq és a Xeljanz előny-kockázat profilja

- kedvező a kísérőiratok módosítása és a fent leírt egyéb kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A CHMP véleménye

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.