

**Viðauki**  
**Vísindalegar niðurstöður**

## Vísindalegar niðurstöður

Þann 28. janúar 2022 óskaði framkvæmdastjórn Evrópusambandsins, í samræmi við 20. grein reglugerðar (EB) nr. 726/2004, eftir álit stofnunarinnar á því hvort viðhalda ætti markaðsleyfi Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz, breyta því, innkalla það tímabundið eða afturkalla.

### Samantekt á vísindalegu mati áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar (PRAC)

Þessi tilvísunaraðferð varðar JAK-hemla sem eru samþykktir fyrir bólgusjúkdóma:

- Xeljanz (tofacitinib): liðagigt (e. rheumatoid arthritis - RA), sóragigt (e. psoriatic arthritis - PsA), hryggigt (e. ankylosing spondylitis - AS), sáraristilbólga (e. ulcerative colitis - UC) og sjálfvakta barnaliðagigt (e. juvenile idiopathic arthritis - JIA).
- Olumiant (baricitinib): Liðagigt, svæðisbundi hárlas (e. alopecia areata - AA) og ofnæmishúðbólga (e. atopic dermatitis - AD)
- Cibinco (abrocitinib): Ofnæmishúðbólga
- Jyseleca (filgotinib): Liðagigt og sáraristilbólga
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, áslæg hryggigt (e. non-radiographic axial spondyloarthritis - nr-axSpA), UC og AD.

Þessi lyf hamla mismunandi JAK ísóformum, en það dregur úr merkjum um interleukín og interferón, sem leiðir til mótunar á ónæmis- og bólgusvörun.

Forsaga þessarar tilvísunarferlis er byggð á gögnum úr ORAL eftirlitsrannsókninni A3921133. Þetta er 3b/4 stigs slembiröðuð rannsókn sem metur öryggi tofacitinibs í tveimur skömmtum (5 mg og 10 mg tvisvar á dag) samanborið við TNFi. Rannsóknin er skuldbinding eftir markaðssetningu til að meta hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá einstaklingum 50 ára og eldri með að minnsta kosti einn áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma með miðlungs eða alvarlega virka liðagigt.

Bráðabirgðaniðurstöður úr ORAL eftirlitsrannsókninni voru metnar árið 2019 í tilvísunarferli 20. gr. (EMA/H/A-20/1485) og bráðabirgðagreining á lokaniðurstöðum var innifalin í merkjameðferð (EPITT 19382) sem lauk í júní 2021. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að tofacitinib tengist aukinni hættu á bláæðasegareki (e. venous thromboembolism - VTE) og að hugsanleg hættu sé á aukinni dánartíðni. Þetta var að hluta knúið áfram af hærri dánartíðni vegna alvarlegra sýkinga af völdum tofacitinibs og var sérstaklega áberandi hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Ennfremur var aukin tíðni alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi (e. major adverse cardiovascular events - MACE) og meiri hættu á illkynja sjúkdómi með tofacitinibi samanborið við TNFi. Vöruupplýsingar tofacitinibs, en ekki hinna JAK-hemlanna, var uppfært í samræmi við það.

Lokaniðurstöður hinnar fullgerðu ORAL eftirlitsrannsókn staðfestu niðurstöðurnar sem komu fram í bráðabirgðagreiningunni. Engar slembiraðaðar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar með hinum JAK-hemlunum til að meta sérstaklega hvaða öryggisvandamál eru til staðar. Hins vegar voru bráðabirgðaniðurstöður um baricitinib gerðar aðgengilegar úr athugunarrannsókn I4V-MC-B023 (B023) sem sýndi aukna tíðni alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi (MACE) og bláæðasegareks með baricitinib samanborið við TNFi hjá sjúklingum með liðagigt. Því var sett af stað öryggistilvísun til að meta hvort öryggisvandamál varðandi MACE, bláæðasegarek, alvarlegar sýkingar, illkynja sjúkdóma og dánartíðni hjá gigtarsjúklingum með tofacitinibi séu flokkaáhrif og til að meta áhrif þeirra á ávinnings- og áhættujafnvægi JAK-hemla sem notaðir eru í meðferð við langvinnum bólgusjúkdómum.

Eftir mat á fyrirliggjandi vélrænum gögnum, ásamt núverandi þekkingu á öryggisniði þessara efna, skoðaði PRAC helstu öryggistilvik sem komu fram við meðferð með tofacitinibi í ORAL eftirlitsrannsókninni sem almenn JAKi flokksáhrif. Þessi skoðun var einnig studd af Ad Hoc sérfræðingahópnum.

Það er staðfest að umfang tofacitinib ORAL eftirlitsgagna um MACE, bláæðasegarek, alvarlegar sýkingar, illkynja sjúkdóma og dánartíðni eigi við um alla JAK-hemla sem eru samþykktir fyrir bólgusjúkdóma, yfir markhópa, veltur einnig á líkt viðkomandi þýði, þ.m.t. af áhættuþáttum þess að aukaverkanirnar sem komu fram. Á heildina litið er þýði ORAL eftirlitsrannsóknarinnar talið nægilega líkt þýðunum sem falla undir liðagigt fullorðinna RA og PsA til að hægt sé að framreikna gögn. Markhópar hinna gigtarsjúkdómanna og sáraristilbólgu eru taldir vera nægilega líkir, með tilliti til mikilvægra sjúkdómseinkenna og grunnlínuáhættuþátta, til að gögn frá ORAL eftirliti eigi við.

Fyrir þýðið tengdu ofnæmishúðbólgu er algengi áhættuþátta (þar á meðal aldur og fylgisjúkdómar) ólíkt þýði liðagigtar, aðallega útskýrt af lægri aldri og mismuni vegna sjúkdómssértækra þátta. Sjúklingar með ofnæmishúðbólgu eru nú þegar í aukinni hættu vegna undirliggjandi sjúkdóms þeirra á hjarta- og æðasjúkdómum samanborið við almennt þýði (t.d. Ivert o.fl., 2019), sem styður framreikning á niðurstöðum í liðagigt í ORAL eftirlitsrannsókninni til ofnæmishúðbólgu. Varðandi meðferð við alvarlegu svæðisbundi hárlós viðurkenndi PRAC að þessi sjúklingahópur hafi almennt minni áhættuþætti fyrir helstu alvarlegu öryggisniðurstöður samanborið við t.d. iktsýkisjúklingar, þar sem þeir eru að minnsta kosti ekki tengdir undirliggjandi sjúkdómi.

Engu að síður, eins og Ad Hoc sérfræðingahópurinn benti einnig á, ef sjúklingur er með áhættuþætti í einhverri af viðurkenndum ábendingum, þá er sjúklingurinn í jafnri áhættu vegna öryggisniðurstaðna sem eru í brennidepli þessarar endurskoðunar. JAK-hemlar eru notaðir við ábendingum sem krefjast langvarandi meðferðar, sem geta hugsanlega útsett sjúklinga án áhættuþátta í langan tíma. Þannig getur jafnvel lítil aukning á algerrri hættu á alvarlegum aukaverkunum skipt klínísku máli. Fylgst er með þessum áhættum og munu vera skoðaðar frekar í áframhaldandi PASS rannsóknunum.

Þar sem öryggisatvik eru talin flokkaáhrif og vegna þess að áhættuþættir þessara atvika geta komið fram hjá þýðum sem eru meðhöndluð með hvaða JAK-hemlum sem er, komst PRAC að þeirri niðurstöðu að þessi mikilvægu öryggisvandamál ættu við allar samþykktar ábendingar, þar með talið þýði með ofnæmishúðbólgu og svæðisbundið hárlós.

### **Áhrif flokkaáhrifa á ávinnings-áhættuhlutfall allra JAK-hemla sem eru til skoðunar**

Hvað varðar kosti JAK-hemla, þá hafa engin ný gögn komið fram í þessari endurskoðun. Það sem skiptir máli er að almennt virðist ávinningur þeirra klínískt mikilvægur einnig fyrir einstaklinga sem veita ekki svörun við and-TNF meðferð (við ábendingum sem ekki eru húðsjúkdómar) eða fyrri altækri meðferð við ofnæmishúðbólgu.

Þar sem gögn úr ORAL eftirlitsrannsókninni benda til þess að áhættan fyrir helstu öryggisáhrif aukist með skömmtum, er mælt með því að núverandi skammtaráðgjöf (SmPC kafli 4.2) sé endurskoðuð fyrir allar vörur til að lækka skammtinn hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarek, eða illkynja sjúkdóma og hjá sjúklingum 65 ára og eldri, eftir því sem við á.

Sérstök varnaðarorð og varúðarráðstafanir (SmPC kafli 4.4) voru uppfærð fyrir öll lyf til að samræmast gildandi ráðleggingum um notkun fyrir tofacitinibi á grundvelli ORAL eftirlitsrannsóknarinnar. Núna er aðeins mælt með því að nota tofacitinib ef engin hentug meðferðarúrræði eru fánleg fyrir sjúklingum eldri en 65 ára, hjá sjúklingum sem reykja eða hafa áður reykt og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Mælt er með varúð hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir bláæðasegareki.

Ad Hoc sérfræðinahópurinn mælti einnig með því að styrkja núverandi viðvörun Xeljanz um að nota ætti lyfið með varúð hjá sjúklingum með áhættuþætti og eldri en 50 ára, í samræmi við þátttökuskilyrði ORAL eftirlitsrannsóknarinnar. Hins vegar eru sjúklingar með svipaða áhættuþætti og þeir sem teknir voru með í ORAL eftirlitsrannsókninni þegar beint að viðvöruninni um tofacitinib, eins og lýst er hér að ofan.

Viðvaranirnar sem mælt var með í þessari endurskoðun innihéldu samt nokkrar uppfærslur á núverandi viðvörun fyrir tofacitinib:

- Viðvörunin vegna alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi voru uppfærð þannig að hún felur í sér *sögu um æðahrörmunar og hjartasjúkdóma* sem áhættuþátt, eins og hún er studd af post hoc greiningu á ORAL eftirlitsrannsókninni.
- Varnaðarorðin vegna alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdóma voru uppfærð til að gefa til kynna að áhættuþættirnir eigi við *langtímareykningamenn* í samræmi við langan reykingatíma sjúklinga í ORAL eftirlitsrannsókninni.
- Dánartíðni af öllum orsökum er aukin hætta fyrir sjúklinga 65 ára og eldri.
- Áhættuþættir fyrir bláæðasegarek voru uppfærðir til að útiloka þá sem skarast við illkynja sjúkdóm og alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi, til að koma í veg fyrir misvísandi upplýsingar um viðvaranirnar þar sem mismunandi ráðleggingar eru gefnar.

Til þess að varpa sérstaklega ljósi á mikilvægustu atriðin sem ávísa lyfseðlum fyrir og meðan á notkun þessara JAK-hemla stendur, mælti PRAC með því að bæta við viðvörun í ramma í kafla 4.4 um samantekt á eiginleikum til að gefa til kynna sjúklingahópa sem JAK-hemla ætti aðeins að nota fyrir ef engin önnur meðferð er í boði.

Skoðað var hvaða áhrif öryggisvandamálin sem komu fram í ORAL eftirlitsrannsókninni á öllum samþykktum ábendingum fyrir alla JAK-hemla sem voru til skoðunar. PRAC viðurkenndi þá staðreynd að, eins og einnig er lýst af Ad Hoc sérfræðinahópnum, er munnlegt eftirlitsþýði í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum sem innifelur ekki einstaklinga með litla áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, byggt á inntökuskilyrðum. Þetta auðgað þýði með tilliti til áhættu á hjartasjúkdómum var að meðaltali í meira en 10 ár (Ytterberg o.fl. 2022), sem gæti að mörgu leyti verið frábrugðin þeim ESB-stofnum sem samþykktar JAKi-hemlarnir miða við. PRAC tók einnig fram að umfang algerrar áhættu sem sést í ORAL eftirlitsrannsókninni er líklega lægri hjá þýðum með minni grunnlínuáhættu. Helsta áskorunin er að áætla umfang algerrar áhættu hjá mismunandi sjúklingahópum með minni grunnlínuáhættu og sjúkdómseinkenni til að vega þessa áhættu á móti þeim ávinningi sem sést/vænt er og álykta um hlutfallslegar ráðstafanir til að draga úr áhættu. Fyrir þetta mat er hægt að fá nokkrar leiðbeiningar frá post hoc greiningu á undirhópum í ORAL eftirlitsrannsókninni en einnig eru óvissuþættir sem leiða af t.d. hversu almennar upplýsingar ORAL eftirlits eru til allra þýða sem samþykktar ábendingar JAK-hemla mæla.

Að teknu tilliti til allra tiltækra gagna og skoðunar af Ad Hoc sérfræðinahópnum taldi PRAC að nálgun sem miðar að meiri nákvæmni og einbeitingu að auðgreinanlegum einstökum áhættuþáttum, í stað þess að takmarka notkun yfir viðkomandi markhópa, væri ákjósanlegur kosturinn til að halda jákvæðum ávinnings-áhættujafnvægi án þess að svipta sjúklinga með litla hættu á aukaverkunum árangursríku meðferðarúrræði. Þess vegna mælti PRAC með því að innleiða viðvaranir sem eiga við sjúklinga með ákveðna áhættuþætti í kafla 4.4 um samantekt á eiginleikum lyfs í *öllum* samþykktum JAK-hemlum til að hjálpa þeim sem ávísa lyfinu við mat þeirra á ávinningi og áhættu fyrir einstakan sjúkling.

Fyrir allar vörur mælti PRAC einnig með uppfærslum á lykilþáttum fyrirliggjandi fræðsluefnis í samræmi við þær ráðstafanir til að lágmarka áhættu sem mælt er með meðan á þessari aðferð stendur, til að

uppfæra núverandi PASS-rannsóknir sem eru til staðar til að fylgjast með nýju áhættunni sem greint hefur verið frá og til að uppfæra fyrirbyggjandi rannsóknir á lyfjanotkun (e. drug utilisation studies - DUS), eða til að innleiða nýjar rannsóknir á lyfjanotkun, ef engin er til staðar til að meta árangur nýrra ráðlagðra aðgerða til að lágmarka áhættu. PRAC viðurkenndi tilmæli frá Ad Hoc sérfræðinahópnum um að huga að frekari lyfjagát. Hins vegar taldi PRAC slíka viðbótarstarfsemi ekki nauðsynlega þar sem fjöldi PASS-rannsókna er í gangi fyrir 5 JAK-hemla. PRAC samþykkti að dreifa beinum upplýsingum til heilbrigðisstarfsmanna (e. direct healthcare professional communication - DHPC) til að upplýsa um ráðlagðar ráðstafanir til að lágmarka áhættu.

## Ávinnings- og áhættujöfnuður einstakra JAK-hemla í skoðun

### Cibinco (abrocitinib)

Cibinco hefur nýlega verið samþykkt, til meðferðar á ofnæmishúðbólgu. Með tilliti til ávinningsins hefur abrocitinib reynst áhrifaríkt til meðferðar á **ofnæmishúðbólgu** bæði í einlyfjameðferð og samsettum rannsóknum. Áhrif hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið altæka ónæmisbælandi meðferð voru í samræmi við niðurstöður í heildarrannsóknarþýðinu. Langtíma forvarnir gegn ofnæmishúðbólgu útbrotum náðust hjá meirihluta sjúklinga með innleiðsluviðhaldsmeðferð. Varan er sem stendur samþykkt með skömmtum til að nota 200 mg á dag sem örvunarmeðferð, með það að markmiði að ná hratt stjórn á sjúkdómnum og síðan skammtaminnkun í lægsta virka skammtinn til viðhaldsmeðferðar fyrir flesta sjúklinga. Mælt er með 100 mg upphafsskammti einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga 65 ára og eldri og vísað er í kafla 4.4 og 4.8 um samantekt á eiginleikum lyfs fyrir aðra sjúklingahópa sem gætu haft gagn af 100 mg upphafsskammti.

Varðandi staðfesta áhættu eru fyrirbyggjandi langtímaöryggisupplýsingar takmarkaðar. Engu að síður eru segarek, þ.m.t. lungnasegarek, þegar skráð sem sjaldgæfar aukaverkanir. Ennfremur eru herpes zoster, þ.m.t. augnsjúkdómur (algengt), og lungnabólga (sjaldgæft) þegar skráðar sem aukaverkanir þó að fyrirbyggjandi gögn séu enn ekki fullbúin fyrir endanlega niðurstöðu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi, er tilhneiging til skammtaháðrar og meiri tíðni en í samanburðarhópnum í rannsóknum.

Miðað við niðurstöður úr ORAL eftirlitsrannsókninni, sem sýna að aukin áhætta vegna sumra helstu öryggisvandamála varð aðeins ljós fyrr en eftir meira en 2 ára meðferð, þá er óvissa um langtímaöryggi með abrocitinib. Engu að síður, þar sem niðurstöður úr þessari rannsókn eru taldar skipta máli fyrir öll efni sem falla undir þessa tilvísun, eru helstu niðurstöður taldar öryggisáhyggjur einnig fyrir abrocitinib. Þess vegna var mælt með uppfærslum á vöruupplýsingum af PRAC til að innleiða viðvaranir í öllum flokki JAK-hemla. Frekari endurskoðun á viðvörðunum um illkynja sjúkdóma og bláæðasegarek (SmPC kafla 4.4) voru einnig gerðar eftir yfirferð á sértækum gögnum fyrir abrocitinib meðan á þessari aðgerð stóð.

Þar að auki, þar sem gögn úr ORAL Surveillance rannsókninni benda til þess að áhættan fyrir helstu öryggisárangur alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarekju og illkynja sjúkdóma aukist með skömmtum, mælti PRAC með því að uppfæra skammta (SmPC kafla 4.2) til að mæla með 100 mg upphafsskammti í sjúklingum í meiri hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarek og illkynja sjúkdóma og að nota 200 mg skammtinn hjá sjúklingum sem hefðu mest gagn af stærri skammti, þ.e. þeim sem eru með mikla sjúkdómsbyrði en ekki í meiri hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarek og illkynja sjúkdóm eða sjúklingum með ófullnægjandi svörun við 100 mg. Minnka skal skammtinn í 100 mg einu sinni á sólarhring eftir að hafa stjórnað sjúkdómnum. Að auki mælti PRAC með notkun 100 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

### Jyseleca (filgotinib)

Að því er varðar staðfestan ávinning af filgotinib, styðja fyrirbyggjandi gögn að filgotinib sé áhrifaríkt meðferð við **liðagigt** og **sáraristilbólgu**. Að auki styðja heildargögn sem markaðsleyfishafi hefur lagt fram að sjúklingar með liðagigt eða sáraristilbólgu, sem náðu ekki meðferðarsvörun við TNF hemli, gætu samt hagnast á því að nota filgotinib. Núverandi ráðlagður skammtur fyrir Jyseleca er 200 mg einu sinni á dag, 100 mg upphafsskammtur er ráðlagður fyrir sjúklinga 75 ára og eldri.

Á heildina litið eru helstu öryggisniðurstöður ORAL eftirlitsrannsóknarinnar með aukinni hættu á bláæðasegarek, MACE, alvarlegum sýkingum og illkynja sjúkdómum með tofacitinibi á móti TNFi) talin flokkaáhrif sem skipta máli fyrir alla JAK-hemla í samþykktum ábendingum þeirra og kafla 4.4 um

samantekt á eiginleikum er uppfærður til að hrinda í framkvæmd flokkaviðvörðunum. Ennfremur er kafla 4.8 um samantekt á eiginleikum samantekt uppfærður í kjölfar yfirferðar á sérstökum gögnum fyrir filgotinib meðan á þessari aðgerð stendur, til að bæta við blóðsýkingu sem aukaverkun (tíðni: sjaldgæft).

Þar sem gögn úr ORAL eftirlitsrannsókninni benda til þess að hættan á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarek og illkynja æxli aukist með skömmtum, mælti PRAC með notkun 100 mg einu sinni á sólarhring til meðferðar á iktsýki og til viðhaldsmeðferðar við sáraristilbólgu, hjá sjúklingum í aukinni hættu á bláæðasegarek, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi, illkynja sjúkdómum og hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Hækka skal skammtinn í 200 mg einu sinni á sólarhring ef ekki er nægileg sjúkdómsstjórnun til staðar. Við langtíma meðferð skal nota lægsta virka skammtinn.

### **Olumiant (baricitinib)**

Að því er varðar staðfestan ávinning baricitinibs, styðja fyrirbyggjandi gögn að baricitinib sé árangursrík meðferð við samþykktum ábendingum.

Fyrir **ofnæmishúðbólgu** var ávinningur/áhættuhlutfall baricitinibs talið jákvætt hjá sjúklingum sem fengu altæka meðferð (ciclosporin) fyrir baricitinib, byggt á klínískum rannsóknum. Dupilumab var önnur tiltæka samþykkt almenna meðferðin á þeim tíma sem baricitinib var notað. Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir með ciclosporini eða dupilumabi. Varðandi verkun hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu sem voru meðhöndlaðir með altækri meðferð áður en baricitinib hófst, þá tók þróunaráætlunin til sjúklinga sem eru einungis tiltækir til almennrar meðferðar. Í All BARI AD gagnasettinu fengu 51% sjúklinganna fyrri meðferð og ein rannsókn var gerð á sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir með ciclosporini. Í þessari rannsókn var hlutfall sjúklinga sem náðu EASI75 í viku 16 marktækt hærra en í lyfleysu og aukaniðurstöður studdu þessar niðurstöður. Áhrifin stóðu að minnsta kosti í 52 vikur.

Fyrir **svæðisbundið hárlós** sýndu tvær meginrannsóknir á 1200 fullorðnum með alvarlega hárlós að baricitinib var áhrifaríkt til að draga úr hárlósi samanborið við lyfleysu. Í þessum rannsóknum, eftir 36 vikna meðferð, batnaði umfang hárlós úr yfir 50% í undir 20% af hársverði hjá 34% þátttakenda sem tóku 4 mg af baricitinib og hjá 20% þátttakenda sem tóku 2 mg af baricitinib, samanborið við 4% þátttakenda sem fengu lyfleysu.

Aðaluppspretta samanburðar á öryggi á milli baricitinibs og TNFi kemur nú frá athugunar B023 rannsókninni á **liðagigt**, sem bendir til aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkum á hjarta og æðakerfi (IRR 0,92; 1,27 – 2,91) og bláæðasegarek (IRR 1,34; 0,84 – 2,14) fyrir baricitinib á móti TNFitínibi. Þessi aukna hættu á bláæðasegareki kom einnig fram í klínískri rannsókn þar sem baricitinib og TNFi voru borin beint saman. Bláæðasegarek er þegar skráð/þekkt aukaverkanun á baricitinib og er innfalið í vörulýsingunni. Ennfremur virðist aukin hættu á alvarlegri aukaverkana á hjarta og æðakerfi og bláæðasegarek í samræmi við tofacitinib og baricitinib og að teknu tilliti til áætluð áhrif JAK-hemla flokks; helstu öryggisniðurstöður ORAL eftirlitsrannsóknarinnar eru taldar skipta máli einnig fyrir baricitinib. Að lokum eru gögn sem sýna að baricitinib hefur klínískt mikilvæg áhrif einnig hjá sjúklingum með fyrri ófullnægjandi svörun við adalimumab (TNFi).

Á heildina litið eru helstu niðurstöður ORAL eftirlitsrannsóknarinnar með inntöku (aukin hættu á bláæðasegarek, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi, alvarlegum sýkingum og illkynja sjúkdómum (að undanskildum NMSC) með tofacitinibi á móti TNFi) talin flokkaáhrif allra JAK-hemla. Að auki sýna fyrirbyggjandi upplýsingar um klínískar rannsóknir á baricitinib tilhneigingu til aukinnar tíðni sumra aukaverkana sem vekur áhuga einnig með baricitinib. Þess vegna var mælt með uppfærslum á vöruupplýsingum af PRAC til að innleiða viðvaranir í öllum flokki JAK-hemla og eiga við um allar ábendingar um baricitinib, þar með talið ábendinguna um svæðisbundið hárlós.

Þar sem gögn úr ORAL eftirlitsrannsókninni benda til þess að áhættan á helstu öryggisáhrifum alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi, bláæðasegareks og illkynja sjúkdóms aukist með skömmtum, eru núverandi ráðleggingar um að nota 2mg skammtinn hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára uppfærðar til að mæla með notkun minni skammts, 2 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga 65 ára og eldri og hjá sjúklingum í meiri hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdómum. Íhuga má 4 mg skammt einu sinni á sólarhring ef ófullnægjandi svörun er.



## Rinvoq (upadacitinib)

Heildarávinningur meðferðar með upadacitinibi er talinn óbreyttur samkvæmt núverandi aðferð og er því í samræmi við framsetningu upplýsinga um verkun í kafla 5.1 í samþykktri samantekt á eiginleikum lyfs. Gögnin sem markaðsleyfishafi leggur fram styðja einnig ávinning af upadacitinibi hjá sjúklingum með liðagigt, sóragigt og hryggigt sem áður tókst ekki að ná meðferðarsvörun við TNF hemlum.

Varðandi **ofnæmishúðbólgu** hefur upadacitinib klínískt mikilvæga verkun, með stutta byrjun, og það er gefið með inntöku. Ennfremur er ekki sýnt fram á langtímaöryggi upadacitinibs sem stendur, sem er viðbótaróvissa.

Fyrir nýlega samþykktar ábendingar, þ.e.a.s. sáraristilbólga og nr-axSpA, eru öryggissnið og áhyggjur varðandi ávinning/áhættu í samræmi við þær sem gilda um aðrar samþykktar ábendingar.

Eins og komist er að í yfirlitinu nú eru helstu öryggisniðurstöður gagna um ORAL eftirlitsrannsóknina álitnar flokkaáhrif allra JAK-hemla. Að auki styðja fyrirliggjandi gögn úr klínískum rannsóknum á upadacitinibi enn frekar að þetta séu helstu öryggisvandamálín. Þess vegna var mælt með uppfærslum á vöruupplýsingum af PRAC til að innleiða viðvaranir í öllum flokki JAK-hemla. Frekari endurskoðun á orðalagi varnaðarorða um alvarlegar sýkingar og illkynja sjúkdóma í kafla 4.4 í eiginleikum eiginleikum og kafla 4.8 í eiginleikum eiginleikum voru gerðar í kjölfar yfirferðar á sértækum upplýsingum um upadacitinib til að bæta við blóðsýkingu (tíðni: sjaldgæft) og NMSC (tíðni: algeng) sem aukaverkanir.

Í ljósi skammtaháðra öryggistilvika alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarekju og illkynja sjúkdóma sem komu fram í ORAL eftirlitsrannsókninni sem eru talin eiga við flokk JAK-hemla, mælti PRAC með því að uppfæra skammta (SmPC kafla 4.2) af Rinvoq til að mæla með meðferð ofnæmishúðbólgu og viðhaldsmeðferð við sáraristilbólgu, notkun 15 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir bláæðasegarek, alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdóma. Hægt er að íhuga 30 mg skammt einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem hefðu mest gagn af stærri skammti, þ.e. þá sem eru með mikla sjúkdómsbyrði en eru ekki í meiri hættu á bláæðasegarek, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdómi, eða sjúklingum með ófullnægjandi svörun við 15 mg. Einnig er mælt með lægsta virka skammtinum við viðhaldsmeðferð á báðum stillingum.

## Xeljanz (tofacitinib)

Að því er varðar staðfestan ávinning tofacitinibs, styðja fyrirliggjandi gögn að tofacitinib sé árangursrík meðferð við samþykktum ábendingum. Markaðsleyfishafi hefur nú einnig veitt stuðning við virkni tofacitinibs hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með TNFi.

Lokaniðurstöður ORAL eftirlitsrannsóknarinnar (A3921133) sýna aukna tíðni meiriháttar öryggisáhættu sem eru þekktar aukaverkanir af tofacitinibi, þar með talið alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi, hjartadrep, bláæðasegarek, illkynja sjúkdóma og dauðsföll, húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli og alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNFi, og þetta mynstur sást fyrir báða samþykktu tofacitinib skammta (þ.e. 5 mg tvisvar á sólarhring og 10 mg tvisvar á sólarhring). Skammtaháð varð vart við ýmsar öryggisniðurstöður, með aukinni hættu á dánartíðni af öllum orsökum, segarek og alvarlegum sýkingum í tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag samanborið við tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag og TNFi.

Samantekt á eiginleikum tofacitinibs er uppfærð til að innihalda lokaniðurstöður ORAL eftirlitsrannsóknarinnar í köflum 4.8 og 5.1 í eiginleikum eiginleikum.

Fyrirliggjandi viðvörun um bláæðasegarek, illkynja sjúkdóma og alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi í kafla 4.4 um samantekt á eiginleikum er uppfærð eins og lýst er hér að ofan.

Ennfremur mælti PRAC með því að uppfæra skammtaráðleggingar um 10 mg tvisvar sinnum á dag viðhaldsskammtinum hjá sjúklingum með sáraristilbólgu í eiginleikum samantektarhluta 4.2 til að samræmast varnaðarorðunum um alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdóma í kafla 4.4 um samantekt á eiginleikum lyfs.

Á heildina litið komst PRAC að þeirri niðurstöðu að ávinningsáhættuhlutfall Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz sé áfram jákvætt með fyrirvara um breytingar á vöruupplýsingum og innleiðingu á áhættulágmarkunarráðstöfunum sem PRAC mælir með.

### **Forsendur fyrir ráðleggingum áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar**

Þar sem,

- Lyfjastofnunin metur málsmeðferðina samkvæmt 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 sem leiðir af gögnum um lyfjagát fyrir JAK-hemla sem notaðir eru við meðhöndlun á bólgusjúkdómum. Vörurnar sem um ræðir eru Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz.
- PRAC skoðaði heildargögnin sem lögð voru fram við tilvísunina í tengslum við hættuna á alvarlegum aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi (MACE), bláæðasegarek (VTE), illkynja sjúkdóma, alvarlegum sýkingum og dánartíðni af öllum orsökum. Þar á meðal voru svör markaðsleyfishafa skrifleg og við munnlegar skýringar sem og niðurstaða sérfræðihópsfundar.
- PRAC komst að þeirri niðurstöðu að, á grundvelli fyrirliggjandi gagna, teljist aukin hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarek, illkynja sjúkdómum, alvarlegum sýkingum og dánartíðni af öllum orsökum sem fram kom í ORAL eftirlitsrannsókninni með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla, eru talin flokksáhrif JAK-hemla. PRAC komst einnig að þeirri niðurstöðu að þessar öryggisniðurstöður sem komu fram hjá sjúklingum með liðagigt eigi við um allar samþykktar ábendingar fyrir JAK-hemla sem notaðir eru við meðferð á langvinnnum bólgusjúkdómum. Hins vegar fer stærð algerans eftir bakgrunnsáhættu í viðkomandi þýði.
- Til að lágmarka þessa áhættu, mælti PRAC með því að innleiða viðvaranir fyrir alla JAK-hemla sem eru í þessari umfjöllun um að þessar vörur ættu aðeins að nota hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sem reykja nú eða hafa lengi reykt, með sögu um æðakölkun hjarta- og æðasjúkdóma eða aðra áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, eða með öðrum áhættuþáttum illkynja sjúkdóma (t.d. núverandi eða saga um illkynja sjúkdóma) ef ekki eru tiltækir viðeigandi meðferðarúrræði. Mælt er með varúð hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir bláæðasegarek, aðra en þá sem taldir eru upp hér að ofan.
- PRAC mælti með því að endurskoða gildandi ráðleggingar um skammta til að lækka skammtinn hjá ákveðnum sjúklingahópum með áhættuþætti þar sem fram hafa komið alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðakerfi, bláæðasegarek, illkynja sjúkdómar, alvarlegar sýkingar og dánartíðni af öllum orsökum á skammtaháðan hátt.
  - Fyrir Cibinqo er mælt með lægri upphafsskammti hjá sjúklingum í meiri hættu á bláæðasegarek, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdómi með möguleika á skammtaaukningu ef ófullnægjandi svörun er til staðar. Mælt er með lægri skammtinum fyrir sjúklinga 65 ára og eldri.
  - Fyrir Jyseleca, við meðferð á liðagigt og til viðhaldsmeðferðar á sáraristilbólgu, er mælt með minni skammti hjá sjúklingum í meiri hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdómi og hjá sjúklingum 65 ára og eldri, með möguleika á skammtaaukningu ef ófullnægjandi viðbrögð.

- Fyrir Olumiant er mælt með lægri skammti fyrir sjúklinga í meiri hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi og illkynja sjúkdómum, fyrir sjúklinga 65 ára og eldri og fyrir sjúklinga með sögu um langvarandi og endurteknar sýkingar, með möguleika á skammtaaukningu ef ófullnægjandi svörun er.
- Fyrir Rinvoq, við meðferð á ofnæmishúðbólgu og til viðhaldsmeðferðar á sáraristilbólgu, er mælt með minni skammti hjá sjúklingum í meiri hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðakerfi, illkynja sjúkdómi og hjá sjúklingum 65 ára og eldri, með möguleika á skammtaaukningu ef ófullnægjandi viðbrögð.
- Fyrir Xeljanz er ekki lengur mælt með háa skammtinum til meðferðar á sáraristilbólgu sjúklingum með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma og illkynja sjúkdóma, nema ekki sé tiltæk önnur meðferð sem hentar.
- Byggt á klínískum gögnum sem kynntar voru, mælti PRAC með því að taka með nýjar aukaverkanir fyrir Jyseleca ásamt blóðsýkingu (tíðni: sjaldgæft) og fyrir Rinvoq með blóðsýkingu (tíðni sjaldgæf) og ekki illkynja húðkrabbameini (tíðni: algengt) .
- PRAC mælti með uppfærslu á lykilorðum fræðsluefnisins í samræmi við það.
- PRAC mælti með uppfærslum á áhættustjórnunaráætlunum þar á meðal rannsóknnum á lyfjanotkun í samræmi við það.
- PRAC samþykkti einnig bein samskipti heilbrigðisstarfsmanna ásamt tímalínunum fyrir dreifingu þess.

Í ljósi ofangreinds komst PRAC að þeirri niðurstöðu að ávinnings-áhættuhlutfall Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz

- er hagstætt með fyrirvara um breytingar á vöruupplýsingum og öðrum aðgerðum til að lágmarka áhættu eins og lýst er hér að ofan.

### **Álit Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)**

Eftir að hafa farið yfir tilmæli áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar, samþykkir Lyfjastofnun Evrópu almennar niðurstöður áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar og forsendur fyrir tilmælunum.