

Приложение
Научни заключения

Научни заключения

На 28 януари 2022 г. в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Европейската комисия поиска становището на Агенцията дали разрешението за употреба на Cibirco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq и Xeljanz трябва да бъде запазено, изменено, временно спряно или отменено.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Тази процедура по сезиране се отнася до инхибитори на JAK (Янус киназата), одобрени за възпалителни заболявания:

- Xeljanz (тофацитиниб): ревматоиден артрит (РА), псориатичен артрит (ПсА), анкилозиращ спондилит (АС), улцерозен колит (УК) и ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА).
- Olumiant (барицитиниб): РА, алопеция ареата (АА) и атопичен дерматит (АД)
- Cibirco (аброцитиниб): АД
- Jyseleca (филготиниб): РА и УК
- Rinvoq (упадацитиниб): РА, ПсА, АС, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни (nr-axSpA), УК и АД

Тези лекарствени продукти инхибират различни изоформи на JAK, които отслабват сигнализацията на интерлевкини и интерферони, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор.

Основанието за тази процедура по сезиране се основава на данните от проучването ORAL Surveillance A3921133. Това е рандомизирано проучване фаза 3b/4, което оценява безопасността на тофацитиниб при две дози (5 mg и 10 mg два пъти дневно) спрямо TNFi. Проучването представлява ангажимент след пускането на пазара за оценка на риска от сърдечносъдови събития при пациенти на възраст 50 години и по-възрастни с поне един сърдечносъдов рисков фактор с умерено изразена или тежка форма на активен ревматоиден артрит (РА).

Междинните резултати от проучването ORAL Surveillance са оценени през 2019 г. в процедура по сезиране по член 20 (ЕМЕА/Н/А-20/1485), а предварителният анализ на окончателните резултати е включен в процедура за подаване на сигнали (ЕПИТТ 19382), която приключи през юни 2021 г. PRAC заключи, че тофацитиниб е свързан с повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и че съществува потенциален риск по отношение на повишената смъртност. Това отчасти се дължи на по-високия процент смъртност поради сериозни инфекции при тофацитиниб и е особено очевидно при пациенти на възраст 65 и повече години. Освен това се наблюдава повишена честота на сериозни нежелани сърдечносъдови събития (СНССС) и по-висок риск от злокачествени заболявания при употреба на тофацитиниб в сравнение с TNFi. ИП (Информацията за продукта) за тофацитиниб, а не за другия инхибитор на JAK (Янус киназата), е съответно актуализирана.

Окончателните резултати от завършеното проучване ORAL Surveillance потвърждават констатациите, наблюдавани в предварителния анализ. Не са завършени рандомизирани контролирани проучвания с другите инхибитори на JAK, които специално да оценят опасенията по отношение на безопасността. Въпреки това предварителните резултати за барицитиниб са предоставени от обсервационното проучване I4V-MC-B023 (B023), което показва увеличен процент на СНССС и ВТЕ с барицитиниб в сравнение с TNFi при пациенти с РА. Следователно е започнато сезиране за безопасност, за да се оцени дали опасенията за безопасността относно СНССС, ВТЕ, сериозни инфекции, злокачествени заболявания и смъртност, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит с тофацитиниб, са класов ефект, и за да се оцени неговото

въздействие върху съотношението полза/риск на инхибитори на JAK, използвани при лечението на хронични възпалителни заболявания.

След оценка на наличните към момента механистични данни, заедно с текущите познания за профилите на безопасност на тези вещества, PRAC счита, че основните събития, свързани с безопасността, наблюдавани по време на лечението с тофацитиниб в проучването ORAL Surveillance, са общи ефекти на клас инхибитори на JAK. Това мнение се подкрепя и от ad hoc експертната група.

Приема се, че степента, в която данните от проучването ORAL Surveillance за тофацитиниб (tofacitinib ORAL Surveillance) за CHCCC, BTE, сериозни инфекции, злокачествени заболявания и смъртност са приложими към инхибитори на JAK, одобрени за възпалителни състояния сред целевите популации, също зависи от сходствата на съответните популации, включително наличието на рискови фактори за възникване на наблюдаваните нежелани събития. Като цяло популацията в проучването ORAL Surveillance се счита за достатъчно подобна на популациите, обхванати от показанията PA и PCA при възрастни, за да се позволи екстраполация на данните. Целевите популации с другите ревматични заболявания и УК се считат за достатъчно сходни по отношение на важните характеристики на заболяването и изходните рискови фактори, за да са приложими данните от проучването ORAL Surveillance.

При популацията с АД степента на разпространение на рисковите фактори (включително възраст и съпътстващи заболявания) е различна в сравнение с популацията с PA, което се обяснява главно с по-младата възраст и специфичните за заболяването разлики. Пациентите с АД, поради основното им заболяване, вече са с повишен риск от сърдечносъдови съпътстващи заболявания в сравнение с общата популация (напр. Ivert et al., 2019 г.), което подкрепя екстраполацията на резултатите за PA в проучването ORAL surveillance по отношение на АД. По отношение на лечението на тежка форма на AA PRAC потвърждава, че тази група пациенти като цяло има по-малко рискови фактори за основните сериозни резултати по отношение на безопасността в сравнение например с пациентите с PA, тъй като те най-малкото не са свързани с основното заболяване.

Независимо от това, както е посочено и от ad hoc експертната група, ако при даден пациент са налице рискови фактори за някое от разрешените показания, пациентът ще бъде изложен на риск в еднаква степен във връзка с констатациите относно безопасността, които са предмет на настоящия преглед. Инхибиторите на JAK се използват при показания, които изискват хронично лечение, потенциално излагащо пациентите без рискови фактори на въздействие за продължителни периоди от време. По този начин дори малко увеличение на абсолютния риск от сериозни нежелани събития може да е клинично значимо. Тези рискове се наблюдават и ще бъдат допълнително характеризирани в текущи проучвания за безопасност след получаване на разрешение.

Поради това, тъй като събитията, свързани с безопасността се считат за ефекти на класа и тъй като рисковите фактори за тези събития могат да възникнат при популациите, лекувани с който и да е от инхибиторите JAK, PRAC заключава, че тези важни опасения за безопасността са свързани с всички одобрени показания, включително популациите с АД и AA.

Преглед на въздействието на ефектите на класа върху съотношението полза/риск на всички инхибитори JAK

По отношение на ползите от инхибиторите JAK в рамките на настоящия преглед не са възникнали нови данни. Важно е да се отбележи, че като цяло ползите от тях изглеждат клинично значими и за участници, които не се повлияват от анти-TNF (при недерматологичните показания) или съответно от предишното системно лечение на АД.

Тъй като данните от проучването ORAL Surveillance предполагат, че рисковете за основните резултати по отношение на безопасността се увеличават с дозата, се препоръчва настоящите съвети за дозиране (точка 4.2 от КХП — Кратка характеристика на продукта) да се преразгледат за всички продукти, за да се намали дозата при пациенти с рискови фактори за СНССС, ВТЕ или злокачествено заболяване и при пациенти на възраст 65 и повече години, според случая.

Специалните предупреждения и предпазни мерки (точка 4.4 от КХП) са актуализирани за всички продукти, за да се приведат в съответствие с настоящите препоръки за употреба на тофацитиниб въз основа на проучването ORAL Surveillance. Понастоящем се препоръчва тофацитиниб да се използва само ако няма подходящи алтернативи за лечение при пациенти на възраст над 65 години, при пациенти, които са настоящи или бивши пушачи, и при пациенти с други сърдечносъдови рискови фактори. Препоръчва се внимателна употреба при пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ.

Ad hoc експертната група (АНЕГ) препоръчва също така да се подсили съществуващото предупреждение за Xeljanz, за да се посочи, че продуктът трябва да се използва внимателно при пациенти с рискови фактори и на възраст над 50 години, в съответствие с критериите за включване в проучването ORAL Surveillance. Въпреки това пациентите с рискови фактори, подобни на тези, включени в проучването ORAL Surveillance, вече са обект на съществуващото предупреждение за тофацитиниб, както е посочено по-горе.

Предупрежденията, препоръчани по време на настоящия преглед, все още включват някои актуализации на съществуващото предупреждение за тофацитиниб:

- Предупреждението за СНССС е актуализирано, за да включва *анамнеза за атеросклеротична сърдечносъдова болест* като рисков фактор, подкрепено от post-hoc анализ на проучването Oral Surveillance.
- Предупрежденията за СНССС и злокачествените заболявания са актуализирани, за да се покаже, че рисковите фактори се отнасят за *дългогодишни* пушачи в съответствие с голямата продължителност на тютюнопушенето за пациенти, предмет на проучването ORAL Surveillance.
- Смъртността поради всякакви причини (общата смъртност) е допълнителен риск за пациентите на възраст 65 и повече години.
- Рисковите фактори за ВТЕ са актуализирани, за да се изключат онези, които се припокриват със злокачествено заболяване и СНССС, така че да се избегне различаваща се информация в предупрежденията, тъй като са дадени различни препоръки.

За да се подчертаят по-специално най-важните съображения за предписващите лекари преди и по време на употребата на тези инхибитори JAK, PRAC препоръчва добавянето на предупреждение в точка 4.4 от КХП, за да се посочат групите пациенти, при които трябва да се използват инхибитори JAK само ако няма други алтернативи за лечение.

Разгледано е влиянието на опасенията за безопасността, установени в проучването ORAL Surveillance, върху всички одобрени показания за всички инхибитори JAK, които са в процес на преразглеждане. PRAC признава факта, че, както е посочено и от АНЕГ, популацията, обект на проучването ORAL Surveillance, представлява популация с висок риск от сърдечносъдови заболявания, която не включва лица с нисък риск от сърдечносъдови заболявания въз основа на критерии за включване. Тази обогатена популация по отношение на риска от сърдечносъдови заболявания има средна продължителност на заболяването PA повече от 10 години (Ytterberg et al., 2022 г.), като в много аспекти тя може да се различава от популациите в ЕС, към които са насочени одобрените показания за инхибитори JAK. PRAC отбелязва също, че размерът на

абсолютните рискове, наблюдавани в проучването ORAL Surveillance, вероятно е по-нисък при популациите с по-нисък изходен риск. Основното предизвикателство е да се оцени размерът на абсолютните рискове при различни групи пациенти с по-нисък изходен риск и характеристиките на заболяването, за да се претеглят тези рискове спрямо наблюдаваните/очакваните ползи и да се направи заключение за пропорционални мерки за намаляване на риска. За тази оценка могат да се получат някои насоки от post-hoc анализа на подгрупи в проучването ORAL Surveillance, но има и неясноти, произтичащи например от степента на обобщаване на данните от ORAL Surveillance за всички популации, към които са насочени одобрените показания за инхибитори JAK.

Като взема предвид всички налични данни и мнението на AHEG, PRAC счита, че подход, насочен към по-голяма точност и фокус върху лесно установими индивидуални рискови фактори, вместо към ограничаване на употребата сред съответните целеви популации, е предпочитаната възможност за запазване на положително съотношение полза/риск без лишаване на пациенти с нисък риск от нежелани събития от ефективна възможност за лечение. Поради това PRAC препоръчва да се въведат предупреждения, приложими за пациенти с определени рискови фактори, в точка 4.4 от КХП за *всички* одобрени инхибитори JAK, които да помогнат на предписващите лекари в оценката им на ползите и рисковете за отделния пациент.

За всички продукти PRAC препоръчва също актуализиране на ключовите елементи на съществуващите образователни материали в съответствие с мерките за свеждане на риска до минимум, препоръчани по време на тази процедура, актуализиране на провежданите понастоящем проучвания за безопасност след получаване на разрешение с цел наблюдение на установените нови рискове и актуализиране на съществуващите проучвания за лекарствена използваемост (ПЛИ) или осъществяване на ново ПЛИ, в случай че няма такива, за да се оцени ефективността на новите препоръчани мерки за свеждане на риска до минимум. PRAC приема препоръката на AHEG да обмисли допълнителни дейности за проследяване на лекарствената безопасност. Въпреки това PRAC не счита, че са необходими такива допълнителни дейности, тъй като са налице редица текущи проучвания за безопасност след получаване на разрешение за 5 инхибитора JAK. PRAC се съгласи, че сред медицинските специалисти трябва да бъде разпространено директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC), за да бъдат информирани те относно препоръчаните мерки за свеждане на риска до минимум.

Преглед на съотношението полза/риск на отделните инхибитори JAK

Cibinqo (аброцитиниб)

Cibinqo е наскоро разрешен за употреба за лечение на АД. По отношение на ползата е доказано, че аброцитиниб е ефикасен за лечението на **АД**; както в проучвания за монотерапия, така и в комбинирани проучвания. Ефектите при пациенти, получили предходно системно имunosупресивно лечение, съответстват на резултатите в общата популация, обект на проучването. При по-голямата част от пациентите с режим на индукционна поддръжка е постигната дългосрочна профилактика на обострянията на АД. Понастоящем продуктът е одобрен в дозировка за употреба на 200 mg един път дневно като индукционно лечение с цел бързо постигане на контрол на заболяването, като след това дозата се намалява до най-ниската ефективна доза за поддържащо лечение за повечето пациенти. За пациенти на възраст 65 и повече години се препоръчва начална доза от 100 mg веднъж дневно и се прави препратка към точки 4.4 и 4.8 от КХП за други групи пациенти, които могат да се възползват от начална доза от 100 mg.

По отношение на установените рискове наличните данни за дългосрочната безопасност са ограничени. Независимо от това тромбоемболичните събития, включително белодробната емболия, вече са изброени като нечести НЛР. Освен това херпес зостер, включително офталмологичен зостер (често срещана нежелана реакция) и пневмония (нечесто срещана нежелана реакция), вече са изброени като НЛР. По отношение на СНССС, въпреки че наличните към момента данни все още не са готови за окончателно заключение, е налице тенденция за зависимост от дозата и по-висока честота, отколкото в контролната група в проучванията.

Като се вземат предвид резултатите от проучването ORAL Surveillance, които показват, че повишените рискове за някои от основните опасения за безопасността стават очевидни едва след лечение в продължение на повече от 2 години, съществува несигурност по отношение на дългосрочната безопасност при аброцитиниб. Независимо от това, тъй като резултатите от проучването се считат за значими за всички вещества, обхванати от това сезиране, основните резултати се считат за опасения за безопасността също така и за аброцитиниб. Поради това PRAC препоръчва актуализиране на информацията за продукта с цел прилагане на предупреждения в рамките на класа на инхибиторите JAK. Допълнителни редакции на предупрежденията за злокачествени заболявания и ВТЕ (точка 4.4 от КХП) също са направени след преразглеждане на специфичните за аброцитиниб данни по време на тази процедура.

В допълнение, тъй като данните от проучването ORAL Surveillance предполагат, че рисковете за основните резултати по отношение на безопасността, свързани със СНССС, ВТЕ и злокачествено заболяване, се увеличават с дозата, PRAC препоръчва да се актуализира дозировката (точка 4.2 от КХП), за да се препоръча начална доза от 100 mg при пациенти с по-висок риск от ВТЕ, СНССС и злокачествено заболяване и дозата от 200 mg може да се обмисли при пациенти, които биха имали най-голяма полза от по-висока доза, но не са с по-висок риск от СНССС, ВТЕ и злокачествено заболяване, или пациенти с неадекватен отговор към 100 mg. Дозата трябва да се намали до 100 mg веднъж дневно при овладяване на заболяването. В допълнение PRAC препоръчва употребата на 100 mg веднъж дневно при пациенти на възраст 65 и повече години.

Jyseleca (филготиниб)

По отношение на установената полза от филготиниб наличните данни сочат в подкрепа на това, че филготиниб е ефективно средство за лечение на **РА** и **УК**. В допълнение, общите данни, представени от притежателя на разрешението за употреба, сочат в подкрепа на това, че за пациентите с РА или УК, които не са успели да се повлияят от инхибитор на TNF, все пак може да

има полза от употребата на филготиниб. Понастоящем препоръчителната доза за Jyseleca е 200 mg веднъж дневно, а при пациенти на възраст 75 и повече години се препоръчва начална доза от 100 mg.

Като цяло основните резултати по отношение на безопасността от проучването ORAL Surveillance, свързани с повишен риск от ВТЕ, СНССС, сериозни инфекции и злокачествено заболяване при употреба на тофацитиниб спрямо TNFi, се считат за ефекти на класа, свързани с всички инхибитори JAK в техните одобрени показания, а точка 4.4 от КХП е актуализирана, за да се въведат предупреждения за класовете. Освен това точка 4.8 от КХП се актуализира след преглед на специфичните данни за филготиниб по време на тази процедура, за да се добави сепсис като НЛР (честота: нечеста нежелана реакция).

Тъй като данните от проучването ORAL Surveillance предполагат, че рисковете от СНССС, ВТЕ и злокачествено заболяване се увеличават с дозата, PRAC препоръчва употребата на 100 mg веднъж дневно за лечение на РА и за поддържащо лечение на УК при пациенти с повишен риск от ВТЕ, СНССС, злокачествено заболяване и при пациенти на възраст 65 и повече години. В случай на недостатъчен контрол на заболяването дозата може да се увеличи до 200 mg веднъж дневно. При дългосрочно лечение трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Olumiant (барицитиниб)

По отношение на установените ползи от барицитиниб, наличните данни сочат в подкрепа на това, че барицитиниб е ефективно средство за лечение за одобрените показания.

Що се отнася до **АД**, въз основа на клинични проучвания съотношението полза/риск по отношение на барицитиниб се счита за положително при пациенти, лекувани със системна терапия (циклоспорин) преди барицитиниб. Дупилумаб е вторият наличен вид системна терапия, одобрена към момента на подаване на заявлението за барицитиниб. Не са провеждани проучвания за пряко сравнение с циклоспорин или дупилумаб. По отношение на ефикасността при пациенти с АД, лекувани със системна терапия преди барицитиниб, програмата за развитие обхваща пациенти, които са кандидати само за системна терапия. В съвкупността от данни, получени при проучване All BARI AD (проучване на пациенти с АД, лекувани с барицитиниб във всякакви дозировки), 51 % от пациентите са получавали предходно лечение и е проведено едно проучване на пациенти, лекувани преди това с циклоспорин. В това проучване делът на пациентите, достигнали EASI75 на седмица 16, е значително по-голям, отколкото при плацебо, и вторичните резултати подкрепят тези констатации. Ефектите продължават най-малко до 52 седмици.

Що се отнася до **АА**, две основни проучвания при 1200 възрастни с тежка алопеция ареата показват, че барицитиниб е ефективен за намаляване на загубата на коса в сравнение с плацебо. В тези проучвания след 36 седмици лечение степента на косопад намалява от над 50 % до под 20 % при 34 % от участниците в проучването, приемащи 4 mg барицитиниб, и при 20 % от участниците, приемащи 2 mg барицитиниб, в сравнение с 4 % от участниците, приемащи плацебо.

Основният източник за сравнение на безопасността между барицитиниб и TNFi понастоящем произтича от обсервационното проучване B023 при РА, което предполага повишен риск от СНССС (IRR 0,92; 1,27—2,91) и ВТЕ (IRR 1,34; 0,84—2,14) за барицитиниб спрямо TNFi. Този по-висок риск от ВТЕ се среща и в клинично изпитване, което директно сравнява барицитиниб и TNFi. ВТЕ вече е включена/известна НЛР за барицитиниб и тя е включена в ИП. Освен това наблюдаваните повишени рискове от СНССС и ВТЕ изглеждат последователни при тофацитиниб и барицитиниб и като се отчита предполагаемият ефект от клас инхибитори JAK; основните резултати по отношение на безопасността от проучването ORAL surveillance се считат за значими и относно

барицитиниб. И накрая, налице са данни, които показват, че барицитиниб има клинично значим ефект и при пациенти с предишен неподходящ отговор на адалимумаб (TNFi).

Като цяло основните резултати по отношение на безопасността от проучването ORAL surveillance (повишен риск от ВТЕ, СНССС, сериозни инфекции и злокачествено заболяване (с изключение на немеланомен рак на кожата) с тофацитиниб спрямо TNFi) се считат за ефекти на класа, свързани с всички инхибитори JAK. В допълнение наличните данни от клиничните проучвания за барицитиниб показват тенденции на повишена честота на някои от нежеланите събития, представляващи интерес, също и по отношение на барицитиниб. Поради това PRAC препоръчва актуализиране на информацията за продукта с цел въвеждане на предупреждения в рамките на класа на инхибиторите JAK и прилагането им по отношение на всички показания за барицитиниб, включително показанията за АА.

Тъй като данните от проучването ORAL Surveillance предполагат, че рисковете за основните резултати по отношение на безопасността, свързани със СНССС, ВТЕ и злокачествено заболяване, се увеличават с дозата, настоящата препоръка да се използва дозата от 2 mg при пациенти ≥ 75 години се актуализира, за да се препоръча употреба на по-ниска доза от 2 mg веднъж дневно за пациенти на възраст 65 и повече години и при пациенти, при които има повишен риск от ВТЕ, СНССС и злокачествено заболяване. В случай на недостатъчен отговор може да се обмисли доза от 4 mg веднъж дневно.

Rinvoq (упадацитиниб)

Цялостната полза от лечението с упадацитиниб се счита за непроменена в рамките на настоящата процедура и по този начин съответства на представянето на данните за ефикасността в точка 5.1 от одобрената КХП. Данните, представени от ПРУ (притежателя на разрешението за употреба), подкрепят ползите от упадацитиниб и при пациенти с РА, ПСА и АС, които преди това не са успели да постигнат терапевтичен отговор към инхибитори на TNF.

По отношение на **АД** упадацитиниб има клинично значима ефикасност с кратко начало и се прилага чрез перорално приложение. Освен това понастоящем не е установена дългосрочна безопасност на упадацитиниб, което представлява допълнителна несигурност.

За наскоро одобрените показания, т.е. УК и nr-axSpA, профилът на безопасност и опасенията относно съотношението полза/риск са в съответствие с тези за другите одобрени показания.

Според заключението, направено в настоящия преглед, основните резултати по отношение на безопасността от данните от проучването ORAL Surveillance се считат за ефекти на класа, свързани с всички инхибитори JAK. Освен това наличните данни от клиничното проучване за упадацитиниб допълнително подкрепят твърдението, че те представляват основни опасения за безопасността. Поради това PRAC препоръчва актуализиране на информацията за продукта с цел прилагане на предупреждения в рамките на класа на инхибиторите JAK. Допълнителни редакции на формулировката на предупрежденията за сериозни инфекции и злокачествени заболявания в точки 4.4 и 4.8 от КХП са направени след преглед на специфичните данни за упадацитиниб, за да се добавят сепсис (честота: нечести нежелани реакции) и немеланомен рак на кожата (честота: чести нежелани реакции) като НЛР.

С оглед на дозовата зависимост на събитията, свързани с безопасността относно СНССС, ВТЕ и злокачествено заболяване, наблюдавани в проучването ORAL Surveillance, които се считат за свързани с класа на инхибиторите JAK, PRAC препоръчва актуализиране на дозировката (точка 4.2 от КХП) на Rinvoq, за да се препоръча за лечение на АД и поддържащо лечение на УК употреба на 15 mg веднъж дневно при пациенти с рискови фактори за ВТЕ, СНССС и злокачествено заболяване. За доза от 30 mg веднъж дневно може да се помисли при пациенти, които биха имали най-голяма полза от по-висока доза, т.е. пациенти с висока тежест на

заболяването, но не с по-висок риск от ВТЕ, СНССС и злокачествено заболяване, или при пациенти с недостатъчен отговор на дозировка от 15 mg. Препоръчва се също най-ниската ефективна доза по време на поддържащото лечение и при двата случая.

Xeljanz (тофацитиниб)

По отношение на установените ползи от тофацитиниб наличните данни сочат в подкрепа на това, че тофацитиниб е ефективно средство за лечение за одобрените показания. Понастоящем ПРУ предоставя подкрепа и за ефикасността на тофацитиниб при пациенти, които преди това са били лекувани с TNFi.

Окончателните резултати от проучването ORAL Surveillance (A3921133) показват повишена честота на главните рискове за безопасността, които са известни НЛР на тофацитиниб, включително СНССС, инфаркт на миокарда (ИМ), ВТЕ, злокачествено заболяване и смърт, немеланомен рак на кожата и сериозни инфекции при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNFi, като този модел се наблюдава и за двете одобрени дози тофацитиниб (т.е. 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно). Дозова зависимост се наблюдава за няколко резултата по отношение на безопасността, с повишен риск от смъртност поради всички причини (обща смъртност), тромбоемболични събития и сериозни инфекции при прием на тофацитиниб в доза 10 mg два пъти дневно в сравнение с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и TNFi.

КХП за тофацитиниб се актуализира, за да се включат окончателните резултати от проучването ORAL Surveillance в точки 4.8 и 5.1 от КХП.

Съществуващото предупреждение за ВТЕ, злокачествени заболявания и СНССС в точка 4.4 от КХП е актуализирано, както е описано по-горе.

В допълнение PRAC препоръчва да се актуализира препоръката за дозиране на поддържащата доза от 10 mg два пъти дневно при пациенти с УК в точка 4.2 от КХП, за да се приведе тя в съответствие с предупрежденията за СНССС и злокачествени заболявания в точка 4.4 от КХП.

Като цяло PRAC прави заключение, че съотношението полза/риск по отношение на Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq и Xeljanz остава положително, при условие че бъдат внесени промени в информацията за продукта и бъдат въведени мерки за свеждане на риска до минимум, препоръчани от PRAC.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, произтичаща от данните за фармакологична бдителност във връзка с инхибитори JAK, използвани за лечение на възпалителни заболявания. Засегнатите продукти са Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq и Xeljanz.
- PRAC взе предвид съвкупността от данни, подадени по време на сезирането във връзка с рисковете от сериозни нежелани сърдечносъдови събития (СНССС), венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), злокачествено заболяване, сериозни инфекции и смъртност поради всякакви причини. Това включва отговорите, подадени от притежателите на разрешения за употреба в писмен вид и по време на устните обяснения, както и резултатите от заседание на ad hoc експертната група.
- PRAC заключи, че въз основа на наличните към момента данни повишеният риск от СНССС, ВТЕ, злокачествено заболяване, сериозни инфекции и смъртност поради всякакви причини, наблюдавани в проучването ORAL Surveillance с тофацитиниб, сравняван с TNF-

инхибитори, се считат за ефекти на класа, свързани с инхибитори JAK. PRAC също така заключи, че тези констатации относно безопасността, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит, са приложими за всички одобрени показания за инхибитори JAK, използвани за лечение на хронични възпалителни заболявания. Въпреки това размерът на абсолютния риск зависи от фоновия риск в съответните популации.

- За да се сведат до минимум тези рискове, PRAC препоръчва в настоящия преглед да се включат предупреждения за всички инхибитори JAK за това, че тези продукти трябва да се използват само при пациенти на възраст 65 и повече години, които са настоящи или бивши пушачи, с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, или с други рискови фактори, свързани със злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или история за такова), ако не са налице подходящи алтернативи за лечение. Препоръчва се внимателна употреба при пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ, различни от изброените по-горе.
- PRAC препоръчва да се преразгледа настоящата препоръка за дозиране, за да се намали дозата при определени групи пациенти с рискови фактори, тъй като появата на СНССС, ВТЕ, злокачествени заболявания, сериозни инфекции и смъртност поради всякакви причини са наблюдавани в зависимост от дозата.
 - По отношение на Cibinqo се препоръчва по-ниска начална доза при пациенти с по-висок риск за ВТЕ, СНССС и злокачествени заболявания с възможност за увеличаване на дозата в случай на неадекватен отговор. Препоръчва се по-ниската доза да се използва при пациенти на възраст 65 и повече години.
 - По отношение на Jyseleca, за лечение на РА и за поддържащо лечение на УК, се препоръчва по-ниска доза при пациенти с по-висок риск от ВТЕ, СНССС и злокачествено заболяване и при пациенти на възраст 65 и повече години с възможност за увеличаване на дозата в случай на неадекватен отговор.
 - За Olumiant се препоръчва по-ниска доза при пациенти с по-висок риск от ВТЕ, СНССС и злокачествено заболяване, при пациенти на възраст 65 и повече години и при пациенти с анамнеза за хронични и рецидивиращи инфекции, с възможност за увеличаване на дозата при незадоволителен отговор.
 - По отношение на Rinvoq, при лечението на АД и поддържащото лечение на УК, се препоръчва по-ниска доза при пациенти с по-висок риск от ВТЕ, СНССС, злокачествено заболяване и при пациенти на възраст 65 години и повече с вероятност за увеличаване на дозата в случай на неадекватен отговор.
 - Що се отнася до Xeljanz, високата доза вече не се препоръчва за лечение на пациенти с улцерозен колит с рискови фактори, свързани със сърдечносъдови и злокачествени заболявания, освен ако няма подходящо алтернативно лечение.
- Въз основа на представените клинични данни PRAC препоръчва да се включат нови нежелани реакции за Jyseleca с добавяне на сепсис (честота: нечести нежелани реакции) и за Rinvoq с добавяне на сепсис (честота: нечести нежелани реакции) и незлокачествен рак на кожата (честота: чести нежелани реакции).
- PRAC препоръчва съответно актуализиране на основните елементи на образователните материали.
- PRAC препоръчва актуализиране на плановете за управление на риска, включително и проучванията за лекарствена използваемост.

- PRAC също се съгласи да бъде изпратено директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC), както и сроковете за неговото разпространение.

С оглед на гореизложеното PRAC прави заключение, че съотношението полза/риск по отношение на Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq и Xeljanz

- е благоприятно при промени в информацията за продукта и други мерки за свеждане на риска до минимум, така както са описани по-горе.

Становище на СМНР

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.