

Παράρτημα
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 28 Ιανουαρίου 2022, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας των Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq και Xeljanz.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η παρούσα διαδικασία παραπομπής αφορά τους JAKi (αναστολείς της JAK) που έχουν εγκριθεί για φλεγμονώδεις διαταραχές:

- Xeljanz (τοφαστινίμμη) ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), ψωριασική αρθρίτιδα (PsA), αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS), ελκώδης κολίτιδα και νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA).
- Olumiant (μπαριστινίμμη): ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), γυροειδής αλωπεκία (AA) και ατοπική δερματίτιδα (AD)
- Cibinqo (αμπροσιτινίμμη): AD
- Jyseleca (φιλγοτινίμμη): RA και UC
- Rinvoq (ουπαδαστινίμμη): RA, PsA, AS, μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (nr-axSpA), UC και AD

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναστέλλουν διαφορετικές ισομορφές της JAK, οι οποίες εξασθενούν το σηματοδοτικό μονοπάτι των ιντερλευκινών και των ιντερφερονών, με αποτέλεσμα τη ρύθμιση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους ανταπόκρισης.

Το υπόβαθρο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής βασίζεται σε δεδομένα από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL A3921133. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3β/4, η οποία αξιολογεί την ασφάλεια της τοφαστινίμης σε δύο δόσεις (5 mg και 10 mg δύο φορές την ημέρα) έναντι αναστολέα παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNFi). Η μελέτη αποτελεί μετεγκριτική δέσμευση για την αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου με μέτρια ή σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης ORAL αξιολογήθηκαν το 2019 σε μια διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 20 (EMA/H/A-20/1485). Επίσης, μια προκαταρκτική ανάλυση των τελικών αποτελεσμάτων συμπεριλήφθηκε στη διαδικασία ανίχνευσης ζητημάτων ασφάλειας (EPITT 19382), η οποία ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2021. Η PRAC έκρινε ότι η τοφαστινίμμη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και ότι υπάρχει δυνητικός κίνδυνος για αυξημένη θνησιμότητα. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε εν μέρει από τον υψηλότερο δείκτη θνησιμότητας για την τοφαστινίμμη λόγω σοβαρών λοιμώξεων και ήταν ιδιαίτερα εμφανές για τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) και υψηλότερος κίνδυνος κακοήθειας με την τοφαστινίμμη σε σύγκριση με τον TNFi. Οι πληροφορίες προϊόντος της τοφαστινίμης, αλλά όχι των άλλων JAKi, ενημερώθηκαν ανάλογα.

Τα τελικά αποτελέσματα της ολοκληρωμένης μελέτης παρακολούθησης ORAL επιβεβαίωσαν τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στην προκαταρκτική ανάλυση. Δεν έχουν ολοκληρωθεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με τους άλλους JAKi προκειμένου να αξιολογηθούν συγκεκριμένα οι σχετικές ανησυχίες για την ασφάλεια. Ωστόσο, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα για τη μπαριστινίμμη που προέκυψαν από τη μελέτη παρατήρησης I4V-MC-B023 (B023) κατέδειξαν αυξημένο ρυθμό MACE και VTE με μπαριστινίμμη σε σύγκριση με τον TNFi σε ασθενείς με RA. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία

παραπομπής για λόγους ασφάλειας προκειμένου να αξιολογηθεί εάν οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των ασθενών με MACE, με VTE, με σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθειες και θνησιμότητα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με τοφασιτινίμη αποτελούν αποτέλεσμα κατηγορίας φαρμάκων και να αξιολογηθεί η επίδρασή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου για τη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών.

Μετά την αξιολόγηση των επί του παρόντος διαθέσιμων μηχανιστικών δεδομένων, σε συνδυασμό με την τρέχουσα γνώση των προφίλ ασφάλειας των εν λόγω ουσιών, η PRAC θεώρησε τα κύρια συμβάντα ασφάλειας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη στη μελέτη παρακολούθησης ORAL ως γενικά αποτελέσματα της κατηγορίας φαρμάκων των JAKi. Η άποψη αυτή υποστηρίχθηκε επίσης από την ad hoc ομάδα εμπειρογνομόνων.

Είναι γνωστό ότι ο βαθμός στον οποίο τα δεδομένα από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL της τοφασιτινίμης σχετικά με MACE, VTE, σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθειες και θνησιμότητα ισχύουν για όλους τους JAKi που έχουν εγκριθεί για φλεγμονώδεις παθήσεις, σε όλους τους πληθυσμούς-στόχους, εξαρτάται επίσης από τις ομοιότητες των αντίστοιχων πληθυσμών, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων συμβάντων. Συνολικά, ο πληθυσμός της μελέτης παρακολούθησης ORAL θεωρείται επαρκώς παρόμοιος με τους πληθυσμούς που καλύπτονται από τις ενδείξεις RA και PsA για την αρθρίτιδα ενηλίκων, ώστε να είναι δυνατή η παρεκβολή των δεδομένων. Οι πληθυσμοί-στόχοι των άλλων ρευματικών διαταραχών και της UC θεωρούνται επαρκώς παρόμοιοι, όσον αφορά τα σημαντικά χαρακτηριστικά της νόσου και τους βασικούς παράγοντες κινδύνου, για τη συνάφεια των δεδομένων της μελέτης παρακολούθησης ORAL.

Όσον αφορά τον πληθυσμό AD, ο επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου (συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας και των συννοσηροτήτων) διαφέρει σε σύγκριση με τον πληθυσμό RA, γεγονός που εξηγείται κυρίως από τις διαφορές σε επίπεδο ηλικίας και χαρακτηριστικών της νόσου. Οι ασθενείς με AD εμφανίζουν ήδη αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων λόγω της υποκείμενης νόσου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (π.χ. Invert et al., 2019), γεγονός που υποστηρίζει την παρεκβολή των ευρημάτων για την RA από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL στην AD. Όσον αφορά τη θεραπεία της σοβαρής γυροειδούς αλωπεκίας, η PRAC αναγνώρισε ότι η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών έχει γενικά λιγότερους παράγοντες κινδύνου για τις κύριες σοβαρές εκβάσεις ασφάλειας σε σύγκριση με π.χ. τους ασθενείς με RA, καθώς οι παράγοντες αυτοί τουλάχιστον δεν σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο.

Ωστόσο, όπως επισημάνθηκε επίσης από την ad hoc ομάδα εμπειρογνομόνων, εάν ένας ασθενής έχει παράγοντες κινδύνου σε οποιαδήποτε από τις εγκεκριμένες ενδείξεις, ο ασθενής διατρέχει εξίσου μεγάλο κίνδυνο, καθώς τα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια βρίσκονται στο επίκεντρο της παρούσας επανεξέτασης. Οι JAKi χρησιμοποιούνται για ενδείξεις που απαιτούν χρόνια θεραπεία, εκθέτοντας δυνητικά τους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Ως εκ τούτου, ακόμη και μια μικρή αύξηση του απόλυτου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων μπορεί να είναι κλινικά σημαντική. Οι κίνδυνοι αυτοί παρακολουθούνται και θα προσδιοριστούν περαιτέρω στις τρέχουσες μελέτες PASS.

Ως εκ τούτου, καθώς τα συμβάντα ασφάλειας θεωρούνται αποτελέσματα κατηγορίας φαρμάκων και επειδή οι παράγοντες κινδύνου για αυτά τα συμβάντα μπορούν να εμφανιστούν σε πληθυσμούς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιονδήποτε από τους JAKi, η PRAC έκρινε ότι αυτές οι σημαντικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια αφορούν όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των πληθυσμών AD και AA.

Η επίδραση των αποτελεσμάτων κατηγορίας φαρμάκων στη σχέση οφέλους-κινδύνου του συνόλου των JAKi που τελούν υπό επανεξέταση

Όσον αφορά τα οφέλη των JAKi, δεν προέκυψαν νέα δεδομένα στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης. Σε γενικές γραμμές, είναι σημαντικό το γεγονός ότι τα οφέλη τους φαίνεται να είναι

κλινικά σημαντικά και για άτομα που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αντι-TNF (στις μη δερματολογικές ενδείξεις) ή σε προηγούμενη συστηματική θεραπεία AD, αντίστοιχα.

Δεδομένου ότι τα δεδομένα από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL υποδεικνύουν ότι οι κίνδυνοι για τις μείζονες εκβάσεις ασφάλειας αυξάνονται με τη δόση, συνιστάται η αναθεώρηση των τρεχουσών δοσολογικών συμβουλών (παράγραφος 4.2 της ΠΧΠ) για όλα τα προϊόντα, ώστε να μειωθεί η δόση σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης MACE, VTE ή κακοήθειας και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, κατά περίπτωση.

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις (παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ) ενημερώθηκαν για όλα τα προϊόντα ώστε να ευθυγραμμιστούν με τις τρέχουσες συστάσεις για τη χρήση της τοφαστινίμης με βάση τη μελέτη παρακολούθησης ORAL. Επί του παρόντος, συνιστάται η χρήση της τοφαστινίμης μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες θεραπευτικές εναλλακτικές επιλογές σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, σε ασθενείς που είναι επί του παρόντος ή παλαιότεροι καπνιστές και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για VTE.

Η ad hoc ομάδα εμπειρογνομόνων (AHEG) συνέστησε επίσης την ενίσχυση της υφιστάμενης προειδοποίησης για το Xeljanz, ώστε να αναφέρεται ότι το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου και ηλικίας άνω των 50 ετών, σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη παρακολούθησης ORAL. Ωστόσο, οι ασθενείς με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου με αυτούς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρακολούθησης ORAL αποτελούν ήδη στόχο της υφιστάμενης προειδοποίησης για την τοφαστινίμη, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Οι προειδοποιήσεις που προτάθηκαν κατά την εν λόγω επανεξέταση εξακολουθούσαν να περιλαμβάνουν ορισμένες επικαιροποιήσεις της υφιστάμενης προειδοποίησης για την τοφαστινίμη:

- Η προειδοποίηση σχετικά με MACE ενημερώθηκε ώστε να περιλαμβάνει το *ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου* ως παράγοντα κινδύνου, όπως υποστηρίζεται από μια post hoc ανάλυση της μελέτης παρακολούθησης ORAL.
- Οι προειδοποιήσεις για MACE και κακοήθειες επικαιροποιήθηκαν ώστε να υποδεικνύουν ότι οι παράγοντες κινδύνου ισχύουν για τους *μακροχρόνιους* καπνιστές σύμφωνα με το μακροχρόνιο κάπνισμα των ασθενών στη μελέτη παρακολούθησης ORAL.
- Η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας αποτελεί πρόσθετο κίνδυνο για τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.
- Οι παράγοντες κινδύνου για VTE ενημερώθηκαν προκειμένου να αποκλειστούν οι αλληλεπικαλύψεις με κακοήθεια και MACE, ώστε να αποφευχθούν οι αποκλίσεις στις πληροφορίες σε όλες τις προειδοποιήσεις, καθώς παρέχονται διαφορετικές συστάσεις.

Ειδικά για την επισήμανση των σημαντικότερων ζητημάτων που πρέπει να λαμβάνουν υπόψη οι συνταγογράφοι πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης των JAKi, η PRAC εισηγήθηκε την προσθήκη προειδοποίησης σε πλαίσιο στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ, η οποία θα υποδεικνύει τις ομάδες ασθενών για τις οποίες πρέπει να χρησιμοποιούνται οι JAKi, μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Εξετάστηκε ο αντίκτυπος των ανησυχιών για την ασφάλεια που εντοπίστηκαν στη μελέτη παρακολούθησης ORAL σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις για το σύνολο των JAKi υπό επανεξέταση. Η PRAC αναγνώρισε το γεγονός ότι, όπως επισήμανε και η AHEG, ο πληθυσμός της μελέτης παρακολούθησης ORAL συνιστά πληθυσμό υψηλού κινδύνου CV, στον οποίο δεν περιλαμβάνονταν άτομα με χαμηλό κίνδυνο CV, βάσει των κριτηρίων ένταξης. Αυτός ο εμπλουτισμένος πληθυσμός σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είχε μέση διάρκεια νόσου RA άνω των 10 ετών (Ytterberg et al., 2022), ο οποίος θα μπορούσε από πολλές απόψεις να διαφέρει από τους πληθυσμούς της ΕΕ στους

οποίους στοχεύουν οι εγκεκριμένες ενδείξεις JAKi. Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι το μέγεθος των απόλυτων κινδύνων που παρατηρήθηκαν στη μελέτη παρακολούθησης ORAL είναι χαμηλότερο σε πληθυσμούς με χαμηλότερο αρχικό κίνδυνο. Η κύρια πρόκληση είναι η εκτίμηση του μεγέθους των απόλυτων κινδύνων σε διάφορες ομάδες ασθενών με χαμηλότερο αρχικό κίνδυνο και των χαρακτηριστικών της νόσου για τη στάθμιση αυτών των κινδύνων έναντι των παρατηρούμενων/αναμενόμενων οφελών και η εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με αναλογικά μέτρα άμβλυνσης του κινδύνου. Για τη συγκεκριμένη αξιολόγηση, μπορούν να προκύψουν ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές από την post hoc ανάλυση των υποομάδων στη μελέτη παρακολούθησης ORAL, αλλά υπάρχουν επίσης αβεβαιότητες που απορρέουν π.χ. από τον βαθμό γενίκευσης των δεδομένων της μελέτης παρακολούθησης ORAL σε όλους τους πληθυσμούς στους οποίους στοχεύουν οι εγκεκριμένες ενδείξεις JAKi.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και την άποψη της AHEG, η PRAC έκρινε ότι η προτιμώμενη επιλογή για τη διατήρηση μιας θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου χωρίς να στερεί από τους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή είναι μια προσέγγιση που αποσκοπεί σε μεγαλύτερη ακρίβεια και εστιάζει σε εύκολα αναγνωρίσιμους επιμέρους παράγοντες κινδύνου, αντί να περιορίζει τη χρήση στους αντίστοιχους πληθυσμούς-στόχους. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε την εφαρμογή των προειδοποιήσεων που ισχύουν για τους ασθενείς με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ για όλους τους εγκεκριμένους JAKi, ώστε να βοηθούν τους συνταγογράφους να αξιολογούν τα οφέλη και τους κινδύνους για τον εκάστοτε ασθενή.

Για όλα τα προϊόντα, η PRAC εισηγήθηκε επίσης την ενημέρωση των βασικών στοιχείων του υφιστάμενου εκπαιδευτικού υλικού σύμφωνα με τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, για την ενημέρωση των υφιστάμενων μετεγκριτικών μελετών (PASS) με σκοπό την παρακολούθηση των νέων κινδύνων που προσδιορίζονται και την ενημέρωση των υφιστάμενων μελετών για τη χρήση του φαρμάκου (DUS), ή για την εφαρμογή νέας μελέτης DUS, σε περίπτωση που δεν υπάρχει καμία πρόβλεψη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των νέων συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Η PRAC αποδέχθηκε τη σύσταση της AHEG να εξεταστούν πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης. Ωστόσο, η PRAC δεν θεώρησε απαραίτητες αυτές τις πρόσθετες δραστηριότητες, καθώς υπάρχει μια σειρά εν εξελίξει PASS για τους 5 JAKi. Η PRAC συμφώνησε ότι θα πρέπει να διανεμηθεί άμεση επίσημη ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) προκειμένου να ενημερωθούν σχετικά με τα συνιστώμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Σχέση οφέλους-κινδύνου μεμονωμένων JAKi υπό επανεξέταση

Cibinco (αμπροσιτινίμη)

Το Cibinco εγκρίθηκε πρόσφατα, για τη θεραπεία της AD. Σε ό,τι αφορά το όφελος, η αμπροσιτινίμη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για τη θεραπεία της **AD**, τόσο σε μελέτες μονοθεραπείας όσο και σε μελέτες συνδυασμού. Οι επιδράσεις σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία ήταν σύμφωνες με τα αποτελέσματα του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Η μακροχρόνια πρόληψη της έξαρσης της AD επιτεύχθηκε στην πλειονότητα των ασθενών με το σχήμα αγωγής εφόδου-συντήρησης. Το προϊόν είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο με δοσολογία χρήσης 200 mg QD ως αγωγή εφόδου, με στόχο την ταχεία επίτευξη ελέγχου της νόσου ακολουθούμενη από μείωση της δόσης στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για θεραπεία συντήρησης στους περισσότερους ασθενείς. Η δόση έναρξης των 100 mg μία φορά ημερησίως συνιστάται για τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ υπάρχει αναφορά στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ για άλλες ομάδες ασθενών οι οποίοι μπορούν να επωφεληθούν από τη δόση έναρξης των 100 mg.

Όσον αφορά τους τεκμηριωμένους κινδύνους, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια είναι περιορισμένα. Παρόλα αυτά, θρομβοεμβολικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής, αναφέρονται ήδη ως όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, ο έρπης ζωστήρας, συμπεριλαμβανομένου του οφθαλμικού ζωστήρα (συχνός) και η πνευμονία (όχι συχνή) αναφέρονται ήδη ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Όσον αφορά τα MACE, παρόλο που τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα εξακολουθούν να μην είναι ώριμα για την εξαγωγή τελικού συμπεράσματος, υπάρχει μια τάση δοσοεξάρτησης και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από ό,τι στο συγκριτικό σκέλος των μελετών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης ORAL, τα οποία καταδεικνύουν ότι οι αυξημένοι κίνδυνοι για ορισμένες από τις βασικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια εμφανίστηκαν μόνο μετά από θεραπεία διάρκειας άνω των 2 ετών, υπάρχουν αβεβαιότητες όσον αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια με την αμπροσιτινίμη. Ωστόσο, καθώς τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θεωρούνται συναφή για όλες τις ουσίες που καλύπτονται από αυτή την αναφορά, οι κύριες εκβάσεις θεωρούνται ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και για την αμπροσιτινίμη. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε την ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να εφαρμοστούν προειδοποιήσεις σε ολόκληρη την κατηγορία των JAKi. Περαιτέρω αναθεωρήσεις των προειδοποιήσεων για κακοήθειες και VTE (παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ) πραγματοποιήθηκαν επίσης μετά την επανεξέταση των συγκεκριμένων δεδομένων για την αμπροσιτινίμη κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας.

Επιπλέον, δεδομένου ότι τα δεδομένα από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL υποδεικνύουν ότι οι κίνδυνοι για τις κύριες εκβάσεις ασφάλειας των MACE, της VTE και της κακοήθειας αυξάνονται με τη δόση, η PRAC εισηγήθηκε την ενημέρωση της δοσολογίας (παράγραφος 4.2 της ΠΧΠ) προκειμένου να προταθεί μια δόση έναρξης 100 mg σε ασθενείς με υψηλότερους κινδύνους VTE, MACE και κακοήθειας και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 200 mg σε ασθενείς που θα επωφελούνταν περισσότερο από μια υψηλότερη δόση, δηλαδή σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νοσηρότητας αλλά όχι υψηλότερο κίνδυνο MACE, VTE και κακοήθειας ή σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 100 mg. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 100 mg μία φορά ημερησίως κατά τον έλεγχο της νόσου. Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε τη χρήση 100 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Jyseleca (φιλγκοτινίμη)

Όσον αφορά το αποδεδειγμένο όφελος της φιλγκοτινίμης, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η φιλγκοτινίμη αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για **RA** και **UC**. Επιπλέον, τα συνολικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον KAK υποστηρίζουν ότι η χρήση της φιλγκοτινίμης εξακολουθεί να είναι επωφελής για τους ασθενείς με RA ή UC, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα του

TNF. Η τρέχουσα συνιστώμενη δόση για το Jyseleca είναι 200 mg μία φορά ημερησίως, ενώ σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω συνιστάται δόση έναρξης 100 mg.

Συνολικά, οι κύριες εκβάσεις ασφάλειας της μελέτης παρακολούθησης ORAL με αυξημένο κίνδυνο για VTE, MACE, σοβαρές λοιμώξεις και κακοήθεια σχετικά με τοφαστινίμη έναντι παράγοντα νέκρωσης TNFi) θεωρούνται αποτελέσματα κατηγορίας φαρμάκων που αφορούν όλους τους JAKi στις εγκεκριμένες ενδείξεις τους, και η παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ ενημερώθηκε για την εφαρμογή προειδοποιήσεων κατηγορίας. Επιπλέον, η παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ ενημερώθηκε κατόπιν επανεξέτασης των συγκεκριμένων δεδομένων για τη φιλγκοτινίμη κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, προκειμένου να προστεθεί η σήψη ως ανεπιθύμητη ενέργεια (συχνότητα: όχι συχνή).

Δεδομένου ότι τα δεδομένα από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL υποδεικνύουν ότι οι κίνδυνοι για MACE, VTE και κακοήθεια αυξάνονται με τη δόση, η PRAC εισηγήθηκε τη χρήση 100 mg μία φορά ημερησίως για τη θεραπεία της RA και για τη θεραπεία συντήρησης της UC, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο VTE, MACE, κακοήθειας και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ελέγχου της νόσου, η δόση μπορεί να αυξάνεται σε 200 mg μία φορά ημερησίως. Για τη μακροχρόνια θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Olumiant (μπαριστινίμη)

Όσον αφορά τα αποδεδειγμένα οφέλη της μπαριστινίμης, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μπαριστινίμη αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για τις εγκεκριμένες ενδείξεις της.

Για τη θεραπεία της **AD**, η σχέση οφέλους-κινδύνου της μπαριστινίμης θεωρήθηκε θετική σε ασθενείς που έλαβαν συστηματική θεραπεία (κυκλοσπορίνη) πριν από τη μπαριστινίμη, βάσει κλινικών μελετών. Η δουπιλουμάμη ήταν η δεύτερη διαθέσιμη εγκεκριμένη συστηματική θεραπεία κατά τον χρόνο χορήγησης της μπαριστινίμης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες συγκριτικής αντιπαραβολής με κυκλοσπορίνη ή δουπιλουμάμη. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με AD οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε συστηματική θεραπεία πριν από τη μπαριστινίμη, το πρόγραμμα ανάπτυξης περιλάμβανε ασθενείς που ήταν υποψήφιοι μόνο για συστηματική θεραπεία. Στο σύνολο δεδομένων για All BARI AD, το 51% των ασθενών έλαβαν προηγούμενη θεραπεία και μία μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Στην εν λόγω μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν EASI75 την εβδομάδα 16 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και οι δευτερεύουσες εκβάσεις υποστήριξαν τα εν λόγω ευρήματα. Τα αποτελέσματα διήρκεσαν τουλάχιστον έως 52 εβδομάδες.

Σε ό,τι αφορά την **AA**, δύο βασικές μελέτες στις οποίες μετείχαν 1200 ενήλικες με σοβαρή γυροειδή αλωπεκία κατέδειξαν ότι η μπαριστινίμη ήταν αποτελεσματική στη μείωση της τριχόπτωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στις μελέτες αυτές, μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας, η έκταση της τριχόπτωσης βελτιώθηκε από πάνω από 50% σε λιγότερο από 20% του τριχωτού της κεφαλής στο 34% των συμμετεχόντων που έλαβαν 4 mg μπαριστινίμης και στο 20% των συμμετεχόντων που έλαβαν 2 mg μπαριστινίμης, σε σύγκριση με το 4% των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η κύρια πηγή σύγκρισης της ασφάλειας μεταξύ μπαριστινίμης και TNFi προκύπτει επί του παρόντος από τη μελέτη παρατήρησης B023 στη **RA**, η οποία υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο για MACE (IRR 0,92, 1,27 – 2,91) και VTE (IRR 1,34, 0,84 – 2,14) για τη μπαριστινίμη έναντι του TNFi. Αυτός ο υψηλότερος κίνδυνος για VTE διαπιστώθηκε επίσης σε μια κλινική δοκιμή απευθείας σύγκρισης της μπαριστινίμης και του TNFi. Η VTE περιλαμβάνεται ήδη/είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της μπαριστινίμης και περιλαμβάνεται στις πληροφορίες του προϊόντος. Επιπλέον, οι παρατηρούμενοι αυξημένοι κίνδυνοι για MACE και VTE φαίνεται να είναι κοινοί σε όλο το φάσμα της τοφαστινίμης και της μπαριστινίμης, λαμβάνοντας υπόψη το εικαζόμενο αποτέλεσμα κατηγορίας φαρμάκων JAKi. Οι κύριες εκβάσεις ασφάλειας της μελέτης παρακολούθησης ORAL θεωρούνται συναφείς και για τη μπαριστινίμη. Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η μπαριστινίμη έχει κλινικά

σημαντική επίδραση και σε ασθενείς με προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση στην αδαλιμουμάμπη (TNFi).

Συνολικά, οι κύριες εκβάσεις ασφάλειας της μελέτης παρακολούθησης ORAL (αυξημένος κίνδυνος VTE, MACE, σοβαρών λοιμώξεων και κακοήθειας (εκτός NMSC) με τοφασιτινίμπη έναντι του TNFi) θεωρούνται αποτελέσματα κατηγορίας φαρμάκων όλων των JAKi. Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών για τη μπαριστινίμπη δείχνουν τάσεις αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ορισμένων από τις σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ άλλων και με τη μπαριστινίμπη. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε την ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να εφαρμοστούν προειδοποιήσεις σε ολόκληρη την κατηγορία των JAKi και για όλες τις ενδείξεις της μπαριστινίμπης, συμπεριλαμβανομένης της ένδειξης για AA.

Καθώς τα δεδομένα από τη μελέτη παρακολούθησης ORAL υποδηλώνουν ότι οι κίνδυνοι για τις μείζονες εκβάσεις ασφάλειας των MACE, της VTE και της κακοήθειας αυξάνονται με τη δόση, η τρέχουσα σύσταση για τη χρήση της δόσης των 2 mg σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ενημερώθηκε ώστε να συσταθεί η χρήση χαμηλότερης δόσης των 2 mg μία φορά ημερησίως για τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και για τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 4 mg μία φορά ημερησίως.

Rinvoq (ουπαδασιτινίμη)

Το συνολικό όφελος της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη θεωρείται αμετάβλητο κατά την τρέχουσα διαδικασία και, ως εκ τούτου, συνάδει με την παρουσίαση των δεδομένων αποτελεσματικότητας στην παράγραφο 5.1 της εγκεκριμένης ΠΧΠ. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ υποστηρίζουν τα οφέλη της ουπαδασιτινίμης και σε ασθενείς με RA, PsA και AS, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως ανταποκριθεί θεραπευτικά στους αναστολείς TNF.

Σε ό,τι αφορά την **AD**, η ουπαδασιτινίμη έχει κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα, με βραχεία έναρξη και χορηγείται από το στόμα. Επιπλέον, η μακροχρόνια ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης δεν έχει τεκμηριωθεί επί του παρόντος, γεγονός το οποίο αποτελεί πρόσθετη αβεβαιότητα.

Για τις πρόσφατα εγκεκριμένες ενδείξεις, δηλαδή UC και nr-axSpA, το προφίλ ασφάλειας και οι ανησυχίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου συνάδουν με εκείνες των άλλων εγκεκριμένων ενδείξεων.

Όπως συμπεραίνεται στην τρέχουσα επανεξέταση, οι κύριες εκβάσεις ασφάλειας των δεδομένων της μελέτης παρακολούθησης ORAL θεωρούνται αποτελέσματα της κατηγορίας φαρμάκων όλων των JAKi. Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες για την ουπαδασιτινίμη υποστηρίζουν περαιτέρω αυτές τις βασικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Ως εκ τούτου, η PRAC συνέστησε την ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να εφαρμοστούν προειδοποιήσεις σε ολόκληρη την κατηγορία των JAKi. Περαιτέρω αναθεωρήσεις της διατύπωσης των προειδοποιήσεων για σοβαρές λοιμώξεις και κακοήθεια στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ πραγματοποιήθηκαν μετά την επανεξέταση των συγκεκριμένων δεδομένων για την ουπαδασιτινίμη προκειμένου να προστεθούν η σήψη (συχνότητα: όχι συχνή) και ο NMSC (συχνότητα: συχνή) ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπό το πρίσμα της δοσοεξάρτησης των συμβάντων ασφάλειας για MACE, VTE και κακοήθεια που παρατηρήθηκαν στη μελέτη παρακολούθησης ORAL και τα οποία θεωρούνται σχετικά με την κατηγορία των JAKi, η PRAC συνέστησε την ενημέρωση της δοσολογίας (παράγραφος 4.2 της ΠΧΠ) του Rinvoq προκειμένου να διατυπωθεί σύσταση για τη θεραπεία της AD και για τη θεραπεία συντήρησης της UC, με τη χρήση 15 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου VTE, MACE και κακοήθειας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 30 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που θα μπορούσαν να επωφεληθούν περισσότερο από μια υψηλότερη δόση, δηλαδή σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νοσηρότητας αλλά όχι υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια, ή σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 15 mg. Συνιστάται επίσης η χορήγηση χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης και των δύο καταστάσεων.

Xeljanz (τοφασιτινίμη)

Όσον αφορά τα αποδεδειγμένα οφέλη της τοφασιτινίμης, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η τοφασιτινίμη αποτελεί αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή για τις εγκεκριμένες ενδείξεις της. Ο ΚΑΚ έχει πλέον παράσχει υποστηρικτικά δεδομένα και για την αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με TNFi.

Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης ORAL (A3921133) δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης για σοβαρούς κινδύνους ασφάλειας που είναι γνωστοί ως ανεπιθύμητες ενέργειες της τοφασιτινίμης, συμπεριλαμβανομένων των MACE, MI, VTE, κακοήθειας και θανάτου, NMSC και σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε σύγκριση με τον TNFi, και αυτή η τάση παρατηρήθηκε και στις δύο εγκεκριμένες δόσεις τοφασιτινίμης (δηλαδή 5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως). Δοσοεξάρτηση παρατηρήθηκε σε αρκετές εκβάσεις ασφάλειας, με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας, θρομβοεμβολικών επεισοδίων και σοβαρών λοιμώξεων με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και με τον TNFi.

Η ΠΧΠ της τοφασιτινίμης ενημερώθηκε για να συμπεριλάβει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης ORAL στις παραγράφους 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ.

Η υπάρχουσα προειδοποίηση σχετικά με τη VTE, τις κακοήθειες και τα MACE στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ ενημερώθηκε όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Επιπλέον, η PRAC συνέστησε την ενημέρωση της σύστασης δοσολογίας σχετικά με τη δόση συντήρησης των 10 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με UC στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ, ώστε να ευθυγραμμιστεί με τις προειδοποιήσεις για MACE και κακοήθειες στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ.

Συνολικά, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq και Xeljanz παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και της εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που συνιστώνται από την PRAC.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τους JAKi για τη θεραπεία φλεγμονωδών διαταραχών. Τα υπό εξέταση προϊόντα είναι το Cibinqo, το Jyseleca, το Olumiant, το Rinvoq και το Xeljanz.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής σε σχέση με τους κινδύνους σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), κακοήθειας, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία. Σε αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας εγγράφως και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων, καθώς και το αποτέλεσμα μιας ad hoc συνεδρίασης της ομάδας εμπειρογνομόνων.
- Η PRAC έκρινε ότι, με βάση τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης MACE, VTE, κακοήθειας, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας που παρατηρήθηκε στη μελέτη παρακολούθησης ORAL με τοφασιτινίμη σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF θεωρείται ότι αποτελεί αποτέλεσμα της κατηγορίας φαρμάκων JAKi. Η PRAC έκρινε επίσης ότι τα εν λόγω ευρήματα ασφάλειας που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ισχύουν για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις των JAKi για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών. Ωστόσο, το εύρος του απόλυτου κινδύνου εξαρτάται από τον κίνδυνο βασικού επιπέδου στους αντίστοιχους πληθυσμούς.
- Για την ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων, η PRAC συνέστησε την εφαρμογή προειδοποιήσεων για όλους τους JAKi, οι οποίες περιλαμβάνονται στην παρούσα επανεξέταση σύμφωνα με τις οποίες τα εν λόγω προϊόντα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίοι είναι επί του παρόντος ή παλαιότεροι μακροχρόνιοι καπνιστές, με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ή με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας) εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για VTE, εκτός εκείνων που αναφέρονται ανωτέρω.
- Η PRAC συνέστησε την αναθεώρηση των ισχυουσών δοσολογικών συμβουλών για τη μείωση της δόσης σε ορισμένες ομάδες ασθενών με παράγοντες κινδύνου, δεδομένου ότι η εμφάνιση MACE, VTE, κακοηθειών, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας από όλα τα αίτια έχει παρατηρηθεί με δόσοεξαρτώμενο τρόπο.

- Για το Cibinro, συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας με πιθανότητα αύξησης της δόσης σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης. Η χαμηλότερη δόση συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.
 - Για το Jyseleca, τη θεραπεία της RA και τη θεραπεία συντήρησης της UC, συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας, καθώς και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, με πιθανότητα αύξησης της δόσης σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης.
 - Για το Olumiant, συνιστάται χαμηλότερη δόση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας, σε ασθενείς 65 ετών και άνω και σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, με πιθανότητα αύξησης της δόσης σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης.
 - Για το Rinvoq, στη θεραπεία της AD και στη θεραπεία συντήρησης της UC, συνιστάται χαμηλότερη δόση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο από VTE, MACE, κακοήθεια και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, με πιθανότητα αύξησης της δόσης σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης.
 - Για το Xeljanz, η υψηλή δόση δεν συνιστάται πλέον για τη θεραπεία ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, με καρδιαγγειακό κίνδυνο και παράγοντες κινδύνου κακοήθειας, εκτός εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.
- Βάσει των κλινικών δεδομένων που παρουσιάστηκαν, η PRAC εισηγήθηκε τη συμπερίληψη νέων ανεπιθύμητων ενεργειών για το Jyseleca με την προσθήκη της σήψης (συχνότητα: όχι συχνή) και για το Rinvoq με την προσθήκη της σήψης (συχνότητα: όχι συχνή) και του μη κακοήθους καρκίνου του δέρματος (συχνότητα: συχνή).
 - Η PRAC εισηγήθηκε την αντίστοιχη ενημέρωση των βασικών στοιχείων του εκπαιδευτικού υλικού.
 - Η PRAC συνέστησε την ενημέρωση των σχεδίων διαχείρισης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των μελετών χρήσης φαρμάκων, αναλόγως.
 - Η PRAC ενέκρινε επίσης την άμεση επίσημη ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και τα χρονοδιαγράμματα διανομής της.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των Cibinro, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq και Xeljanz

- είναι ευνοϊκή, υπό την προϋπόθεση της πραγματοποίησης αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως περιγράφονται ανωτέρω.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.