

**Prilog**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Europska je komisija 28. siječnja 2022., sukladno članku 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004., zatražila mišljenje Agencije o tome treba li zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Ovaj postupak upućivanja odnosi se na inhibitore Janus kinaze odobrene za upalne poremećaje:

- Xeljanz (tofacitinib): reumatoidni artritis (RA), psorijatični artritis (PsA), ankilozantni spondilitis (AS), ulcerozni kolitis (UK) i juvenilni idiopatski artritis (JIA)
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecija areata (AA) i atopijski dermatitis (AD)
- Cibinqo (abrocitinib): AD
- Jyseleca (filgotinib): RA i UK
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza (nr-axSpA), UK i AD

Ovi lijekovi inhibiraju različite izoforme inhibitora Janus kinaze koji oslabljuju signalizaciju interleukina i interferona, što dovodi do modulacije imunskog i upalnog odgovora.

Kontekst ovog postupka upućivanja temelji se na podacima iz ispitivanja ORAL

Surveillance A3921133. Riječ je o randomiziranom ispitivanju faze 3b/4 kojim se ocjenjuje sigurnost tofacitiniba u dvjema dozama (5 mg i 10 mg dvaput dnevno) u usporedbi s inhibitorom čimbenika nekroze tumora (inhibitor TNF- $\alpha$ ). Ispitivanje je obaveza proizašla nakon stavljanja u promet, u svrhu ocjenjivanja rizika od kardiovaskularnih događaja nakon primjene tofacitiniba u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih koji imaju barem jedan čimbenik kardiovaskularnog rizika s umjereno ili teško aktivnim reumatoidnim artritismom.

Privremeni rezultati ispitivanja ORAL Surveillance procijenjeni su 2019. u postupku upućivanja u skladu s člankom 20. (EMA/H/A-20/1485), a preliminarna analiza konačnih rezultata uključena je u postupak praćenja signala (EPITT 19382), koji je zaključen u lipnju 2021. PRAC je zaključio da je tofacitinib povezan s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE) i da postoji potencijalni rizik u pogledu povećane smrtnosti. To je djelomično potaknuto višom stopom smrtnosti zbog ozbiljnih infekcija u bolesnika koji su primali tofacitinib i bilo je osobito očigledno za bolesnike u dobi od 65 godina i starijih. Nadalje, zabilježeni su povećana incidencija velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i veći rizik od zloćudnih bolesti pri primjeni tofacitiniba u usporedbi s primjenom inhibitora čimbenika nekroze tumora. U skladu s time ažurirane su informacije o lijeku za tofacitinib, ali ne i za ostale inhibitore Janus kinaze.

Konačni rezultati dovršenog ispitivanja ORAL Surveillance potvrdili su zaključke preliminarne analize. Nisu zaključena randomizirana kontrolirana ispitivanja s drugim inhibitorima Janus kinaze kako bi se konkretno procijenili razlozi za zabrinutost. Međutim, preliminarni rezultati u pogledu baricitiniba dobiveni u opservacijskom ispitivanju I4V-MC-B023 (B023) pokazali su povećanu incidenciju velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i VTE-a kod primjene baricitiniba u usporedbi s inhibitorom čimbenika nekroze tumora u bolesnika s RA-om. Stoga je pokrenuto sigurnosno upućivanje kako bi se ocijenilo jesu li razlozi za zabrinutost u pogledu velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a, ozbiljnih infekcija, zloćudnih bolesti i smrtnosti uočeni u bolesnika s reumatoidnim artritismom u kojih je primijenjen tofacitinib bili učinak skupine te kako bi se procijenio njegov utjecaj na omjer koristi i rizika inhibitora Janus kinaze u liječenju kroničnih upalnih poremećaja.

Nakon procjene trenutačno dostupnih mehanističkih podataka, zajedno s trenutačnim znanjem o sigurnosnim profilima tih tvari, PRAC je glavne sigurnosne događaje opažene tijekom liječenja tofacitinibom u ispitivanju ORAL Surveillance ocijenio općim učincima skupine inhibitora Janus kinaze. To je mišljenje podržala i ad hoc stručna skupina.

Potvrđuje se da mjera u kojoj su podatci iz ispitivanja ORAL Surveillance provedenog za tofacitinib u pogledu velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, venske tromboembolije, ozbiljnih infekcija, zloćudnih bolesti i smrtnosti primjenjivi na sve inhibitore Janus kinaze odobrene za liječenje upalnih bolesti u ciljnim populacijama također ovisi o sličnostima odgovarajućih populacija, uključujući prisutnost čimbenika rizika za pojavu uočenih štetnih događaja. Općenito, smatra se da je populacija koja je sudjelovala u ispitivanju ORAL Surveillance dovoljno slična populacijama obuhvaćenima indikacijama reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kako bi se omogućila ekstrapolacija podataka. Ciljne populacije za ostale reumatske poremećaje i ulcerozni kolitis smatraju se dovoljno sličnima u pogledu važnih značajki bolesti i osnovnih čimbenika rizika kako bi podatci iz ispitivanja ORAL Surveillance bili relevantni.

Kad je riječ o populaciji bolesnika s AD-om, prevalencija čimbenika rizika (uključujući dob i komorbiditete) razlikuje se u odnosu na populaciju s reumatoidnim artritismom, što se uglavnom objašnjava nižom dobi i razlikama specifičnima za bolest. Bolesnici s AD-om već su zbog uzročne bolesti izloženi povećanom riziku od kardiovaskularnih komorbiditeta u usporedbi s općom populacijom (npr. Ivert i dr., 2019.), što podupire ekstrapolaciju zaključaka u pogledu reumatoidnog artritisa iz ispitivanja ORAL Surveillance na AD. Što se tiče liječenja teškog oblika AA-a, PRAC je potvrdio da ta skupina bolesnika općenito ima manje čimbenika rizika za glavne ozbiljne sigurnosne ishode u usporedbi s, primjerice, bolesnicima s reumatoidnim artritismom, jer nisu povezani s uzročnom bolešću.

Međutim, kako je istaknula i ad hoc stručna skupina, ako bolesnik ima čimbenike rizika za bilo koju od odobrenih indikacija, bolesnik bi bio jednako izložen riziku za zaključke o sigurnosti koji su u središtu ovog pregleda. Inhibitori Janus kinaze upotrebljavaju se za indikacije koje zahtijevaju kronično liječenje, što podrazumijeva potencijalno izlaganje bolesnika bez čimbenika rizika tijekom duljih razdoblja. Stoga čak i blago povećanje apsolutnog rizika od ozbiljnih štetnih događaja može biti klinički relevantno. Ti se rizici prate i dodatno će se karakterizirati u ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet koja se trenutačno provode.

Stoga, budući da se sigurnosni događaji smatraju učincima skupine i da se čimbenici rizika za te događaje mogu pojaviti u populacijama koje se liječe bilo kojim inhibitorom Janus kinaze, PRAC je zaključio da su ti važni sigurnosni rizici relevantni za sve odobrene indikacije, uključujući populacije koje boluju od AD-a i AA-e.

### **U tijeku je pregled učinaka skupine na omjer koristi i rizika za sve inhibitore Janus kinaze.**

U pogledu koristi od inhibitora Janus kinaze, u ovom pregledu nisu se pojavili novi podatci. Važno je napomenuti da se njihove koristi općenito čine klinički relevantnima i za ispitanike koji ne reagiraju na inhibitore čimbenika nekroze tumora (u nedermatološkim indikacijama), odnosno prethodno sustavno liječenje AD-a.

Budući da podatci iz ispitivanja ORAL Surveillance upućuju na to da se rizici za glavne ishode u pogledu sigurnosti povećavaju s povećanjem doze, preporučuje se preispitivanje postojećih savjeta o doziranju (dio 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka) za sve lijekove kako bi se doza snizila u bolesnika s čimbenicima rizika za nastanak velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a ili zloćudnih bolesti te u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, ovisno o slučaju.

Posebna upozorenja i mjere opreza (dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka) ažurirani su za sve lijekove kako bi se uskladili s postojećim preporukama za primjenu tofacitiniba na temelju ispitivanja ORAL Surveillance. Trenutačno se preporučuje da se u bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su

trenutni ili bivši pušači i u bolesnika s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika tofacitinib primjenjuje samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative. U bolesnika s poznatim čimbenicima rizika od venske tromboembolije preporučuje se oprez kod primjene.

Ad hoc stručna skupina također je preporučila da se ojača postojeće upozorenje o lijeku Xeljanz kako bi se navelo da je pri primjeni lijeka u bolesnika s čimbenicima rizika i starijih od 50 godina potreban oprez, u skladu s kriterijima za uključivanje ispitivanja ORAL Surveillance. Međutim, postojeće upozorenje o tofacitinibu već je usmjereno na bolesnike sa sličnim čimbenicima rizika kao što su oni uključeni u ispitivanje ORAL Surveillance.

Upozorenja preporučena tijekom ovog pregleda i dalje su uključivala određena ažuriranja postojećeg upozorenja za tofacitinib:

- Upozorenje o velikim kardiovaskularnim štetnim događajima ažurirano je kako bi uključivalo *anamnezu aterosklerotske kardiovaskularne bolesti* kao čimbenik rizika, što je potkrijepljeno post hoc analizom ispitivanja ORAL Surveillance.
- Upozorenja o velikim kardiovaskularnim štetnim događajima i zloćudnim bolestima ažurirana su kako bi se istaknulo da se čimbenici rizika primjenjuju na *dugotrajne* pušače u skladu s dugotrajnim pušenjem u bolesnika iz ispitivanja ORAL Surveillance.
- Smrtnost bilo kojeg uzroka dodaje se kao rizik za bolesnike u dobi od 65 i više godina.
- Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju ažurirani su kako bi se isključila preklapanja sa zloćudnim bolestima i velikim kardiovaskularnim štetnim događajima te kako bi se izbjegle neusklađene informacije u upozorenjima s obzirom na to da su dane različite preporuke.

Kako bi se posebno istaknula najvažnija razmatranja za propisivače lijeka prije i tijekom primjene ovih inhibitora Janus kinaze, PRAC je preporučio dodavanje upozorenja u okviru u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se naznačile skupine bolesnika za koje se inhibitori Janus kinaze trebaju primjenjivati samo ako nisu dostupne druge mogućnosti liječenja.

Razmotreni su učinci sigurnosnih rizika utvrđenih u ispitivanju ORAL Surveillance u svim odobrenim indikacijama za sve inhibitore Janus kinaze koji su predmet pregleda. PRAC je potvrdio činjenicu da, kako je navela i ad hoc stručna skupina, populacija koja je sudjelovala u ispitivanju ORAL Surveillance predstavlja populaciju s visokim kardiovaskularnim rizikom koja na temelju kriterija uključivanja nije obuhvaćala osobe s niskim kardiovaskularnim rizikom. Ta obogaćena populacija s obzirom na kardiovaskularni rizik imala je srednje trajanje bolesti RA dulje od 10 godina (Ytterberg i dr., 2022.), što bi se u mnogim aspektima moglo razlikovati od populacija iz EU-a na koje su usmjerene odobrene indikacije inhibitora Janus kinaze. PRAC je također napomenuo da je razmjer apsolutnih rizika uočenih u ispitivanju ORAL Surveillance vjerojatno manji u populacijama s nižim početnim rizikom. Glavni je izazov procijeniti razmjer apsolutnih rizika u različitim skupinama bolesnika s nižim početnim rizikom i značajke bolesti kako bi se ti rizici ponderirali u odnosu na uočene/očekivane koristi i kako bi se donio zaključak o razmjernim mjerama za smanjivanje rizika. Za ovu procjenu mogu se izvesti određene smjernice iz post hoc analize podskupina u ispitivanju ORAL Surveillance, ali također postoje nesigurnosti koje proizlaze iz, primjerice, stupnja generaliziranosti podataka iz ispitivanja ORAL Surveillance za sve populacije na koje su usmjerene odobrene indikacije inhibitora Janus kinaze.

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke i stajalište ad hoc stručne skupine, PRAC smatra da je pristup kojim se želi postići veća preciznost i usmjerenost na lako prepoznatljive pojedinačne čimbenike rizika, umjesto na ograničavanje primjene u pojedinim ciljnim populacijama, najpoželjnija opcija za zadržavanje pozitivnog omjera koristi i rizika, pri čemu se bolesnicima s niskim rizikom od štetnih događaja ne uskraćuje djelotvorna mogućnost liječenja. Stoga je PRAC preporučio uvođenje upozorenja primjenjivih na bolesnike s određenim čimbenicima rizika u dijelu 4.4. sažetka opisa

svojstava lijeka za sve odobrene inhibitore Janus kinaze kako bi se liječnicima koji propisuju lijek pomoglo u procjeni koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Nadalje, PRAC je za sve lijekove preporučio ažuriranje ključnih elemenata postojećih edukacijskih materijala u skladu s mjerama za smanjivanje rizika preporučenima tijekom ovog postupka kako bi se ažurirala postojeća ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet pokrenuta radi praćenja novih utvrđenih rizika i ažuriranja postojećih ispitivanja uporabe lijeka ili kako bi se provelo novo ispitivanje uporabe lijeka u slučaju da se ne provodi ispitivanje djelotvornosti novih preporučenih mjera za smanjivanje rizika. PRAC je primio na znanje preporuku ad hoc stručne skupine o razmatranju dodatnih aktivnosti farmakovigilancije. Međutim, PRAC nije smatrao takve dodatne aktivnosti potrebnima jer je u tijeku niz ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet za pet inhibitora Janus kinaze. PRAC se složio da se zdravstvenim radnicima treba uputiti izravni dopis za zdravstvene radnike kako bi ih se informiralo o preporučenim mjerama za smanjivanje rizika.

## **Omjer koristi i rizika pojedinačnog inhibitora Janus kinaze podvrgnutog pregledu**

### **Cibinqo (abrocitinib)**

Lijek Cibinqo nedavno je odobren za liječenje AD-a. U pogledu koristi abrocitinib se pokazao djelotvornim za liječenje **AD-a** u ispitivanjima monoterapije i u ispitivanjima kombinirane terapije. Učinci na bolesnike koji su prethodno liječeni sistemskim imunosupresivima bili su u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji uključenoj u ispitivanje. Dugoročna prevencija pogoršanja AD-a postignuta je u većine bolesnika s režimom uvodne terapije i terapije održavanja. Lijek je trenutačno odobren s doziranjem od 200 mg jedanput na dan u okviru uvodne terapije, s ciljem brzog postizanja kontrole bolesti, nakon čega slijedi smanjenje doze na najnižu učinkovitu dozu za terapiju održavanja za većinu bolesnika. Za bolesnike u dobi od 65 godina i starije preporučuje se početna doza od 100 mg jedanput dnevno, a za druge skupine bolesnika za koje bi mogla biti potrebna početna doza od 100 mg upućuje se na dijelove 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka.

U pogledu utvrđenih rizika dostupni podatci o dugoročnoj sigurnosti primjene ograničeni su. Međutim, tromboembolijski događaji, uključujući plućnu emboliju, već su navedeni kao manje česte nuspojave. Nadalje, herpes zoster, uključujući oftalmički zoster (često) i upalu pluća (manje često), već su navedeni kao nuspojave. Iako se još ne može donijeti konačni zaključak na temelju trenutačno dostupnih podataka za velike kardiovaskularne štetne događaje, u ispitivanjima postoji trend u pogledu ovisnosti o dozi i veća učestalost nego u komparativnoj skupini.

S obzirom na rezultate ispitivanja ORAL Surveillance, koji pokazuju da su povećani rizici za neke od ključnih sigurnosnih pitanja postali očiti tek nakon više od dvije godine liječenja, postoje nesigurnosti u pogledu dugoročne sigurnosti primjene abrocitiniba. Međutim, budući da se rezultati ovog ispitivanja smatraju relevantnima za sve stvari obuhvaćene ovim postupkom upućivanja, glavni ishodi također se smatraju sigurnosnim pitanjima za abrocitinib. PRAC je stoga preporučio ažuriranje informacija o lijeku radi primjene upozorenja u cijeloj skupini inhibitora Janus kinaze. Daljnje revizije upozorenja o zloćudnim bolestima i VTE-u (dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka) također su provedene nakon pregleda podataka specifičnih za abrocitinib tijekom ovog postupka.

Osim toga, budući da podatci iz ispitivanja ORAL Surveillance upućuju na to da se rizici za glavne sigurnosne ishode velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a i zloćudnih bolesti povećavaju s dozom, PRAC je preporučio ažuriranje doziranja (dio 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka) kako bi se preporučila početna doza od 100 mg u bolesnika s višim rizicima od VTE-a, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti te da se primjena doze od 200 mg može razmotriti u bolesnika koji bi ostvarili najviše koristi od više doze, tj. u bolesnika s visokim opterećenjem bolesti koji nisu izloženi većem riziku od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a i zloćudnih bolesti ili u bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na dozu od 100 mg. Dozu treba smanjiti na 100 mg jedanput dnevno nakon postizanja kontrole bolesti. Osim toga, PRAC je preporučio primjenu doze od 100 mg jedanput dnevno u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

### **Jyseleca (filgotinib)**

U pogledu utvrđene koristi od filgotiniba, dostupni podatci govore u prilog tome da je filgotinib učinkovit u liječenju **reumatoidnog artritisa** i **ulceroznog kolitisa**. Nadalje, ukupni podatci koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet potvrđuju da bi bolesnici s RA-om ili UK-om koji nisu postigli terapijski odgovor na inhibitor čimbenika nekroze tumora i dalje mogli imati koristi od primjene filgotiniba. Trenutačno preporučena doza za lijek Jyseleca iznosi 200 mg jedanput dnevno, a početna doza od 100 mg preporučuje se za bolesnike u dobi od 75 godina i starije.

Općenito, glavni sigurnosni ishodi ispitivanja ORAL Surveillance s povećanim rizikom od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti pri

primjeni tofacitiniba u odnosu na inhibitor čimbenika nekroze tumora smatraju se učincima skupine relevantnima za sve indikacije inhibitora Janus kinaze, a dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se kako bi se primijenila upozorenja za skupinu. Nadalje, dio 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se nakon pregleda podataka specifičnih za filgotinib tijekom ovog postupka kako bi se dodala sepsa kao nuspojava (učestalost: manje često).

Budući da podatci iz ispitivanja ORAL Surveillance upućuju na to da se rizici od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a i zloćudnih bolesti povećavaju s dozom, PRAC je preporučio primjenu 100 mg jedanput dnevno za liječenje RA-a i za liječenje UK-a u okviru terapije održavanja u bolesnika s povećanim rizikom od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti te u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. U slučaju nedovoljne kontrole bolesti doza se može povećati na 200 mg jedanput dnevno. Za dugoročno liječenje treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu.

### **Olumiant (baricitinib)**

S obzirom na utvrđene koristi baricitiniba, dostupni podatci potkrepljuju djelotvornost liječenja baricitinibom u odobrenim indikacijama.

U slučaju **atopijskog dermatitisa**, na temelju kliničkih ispitivanja omjer koristi i rizika baricitiniba smatrao se pozitivnim u bolesnika liječenih sistemskom terapijom (ciklosporin) prije baricitiniba. Dupilumab je bio druga dostupna odobrena sistemaska terapija u vrijeme primjene baricitiniba. Nisu provedena ispitivanja izravne usporedbe s ciklosporinom ili dupilumabom. U pogledu djelotvornosti u bolesnika s AD-om liječenih sistemskom terapijom prije primjene baricitiniba, razvojni program obuhvaćao je bolesnike koji su kandidati samo za sistemsku terapiju. U skupu podataka za analizu sigurnosti koji obuhvaća sve bolesnike s AD-om izložene bilo kojoj dozi baricitiniba 51 % bolesnika primilo je prethodnu terapiju, a jedno je ispitivanje provedeno u bolesnika koji su prethodno liječeni ciklosporinom. U tom je ispitivanju udio bolesnika koji su 16. tjedan postigli EASI75 bio znatno veći nego u bolesnika koji su primali placebo, a sekundarni ishodi poduprli su te zaključke. Učinci su trajali najmanje 52 tjedna.

Za **AA** dva glavna ispitivanja na 1 200 odraslih osoba s teškom alopecijom areatom pokazala su da je baricitinib učinkovit u smanjenju gubitka kose u usporedbi s placebom. U tim se ispitivanjima nakon 36 tjedana liječenja gubitak kose smanjio s više od 50 % na manje od 20 % kose vlasišta u 34 % sudionika koji su uzimali 4 mg baricitiniba te u 20 % sudionika koji su uzimali 2 mg baricitiniba, u usporedbi s 4 % sudionika koji su uzimali placebo.

Glavni izvor za usporedbu sigurnosti između baricitiniba i inhibitora čimbenika nekroze tumora trenutačno proizlazi iz opservacijskog ispitivanja B023 koje je obuhvatilo **reumatoidni artritis**, a koje upućuje na povećani rizik od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (IRR 0,92; 1,27 – 2,91) i VTE-a (IRR 1,34; 0,84 – 2,14) za baricitinib u odnosu na inhibitor čimbenika nekroze tumora. Taj veći rizik od venske tromboembolije utvrđen je i u kliničkom ispitivanju u kojem je provedena izravna usporedba baricitiniba i inhibitora čimbenika nekroze tumora. VTE je već navedena/poznata nuspojava za baricitinib i uključen je u informacije o lijeku. Nadalje, uočeni povećani rizici od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i VTE-a čine se dosljednima za tofacitinib i baricitinib te uzimajući u obzir pretpostavljeni učinak skupine inhibitora Janus kinaze; glavni sigurnosni ishodi ispitivanja ORAL Surveillance također se smatraju relevantnima za baricitinib. Konačno, postoje podatci koji pokazuju da baricitinib ima klinički relevantan učinak i u bolesnika s prethodnim neodgovarajućim odgovorom na adalimumab (inhibitor čimbenika nekroze tumora).

Općenito, glavni sigurnosni ishodi ispitivanja ORAL Surveillance (povećani rizik od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti (osim nemelanomskog raka kože) s tofacitinibom u odnosu na inhibitor čimbenika nekroze tumora) smatraju

se učincima skupine inhibitora Janus kinaze. Osim toga, dostupni podatci iz kliničkih ispitivanja o baricitinibu pokazuju trendove povećane incidencije nekih štetnih događaja od interesa kod primjene baricitiniba. PRAC je stoga preporučio ažuriranje informacija o lijeku kako bi se primijenila upozorenja u cijeloj skupini inhibitora Janus kinaze te kako bi se primjenjivala na sve indikacije baricitiniba, uključujući indikaciju AA-a.

Budući da podatci iz ispitivanja ORAL Surveillance upućuju na to da se rizici za glavne sigurnosne ishode velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a i zloćudnih bolesti povećavaju s povećanjem doze, ažurirana je postojeća preporuka za primjenu doze od 2 mg u bolesnika od 75 godina i starijih kako bi se preporučila primjena manje doze od 2 mg jedanput dnevno u bolesnika od 65 godina i starijih kao i u bolesnika izloženih većem riziku od VTE-a, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti. Doza od 4 mg jedanput dnevno može se razmotriti u slučaju neodgovarajućeg odgovora.



## **Rinvoq (upadacitinib)**

Ukupna korist od liječenja upadacitinibom smatra se nepromijenjenom trenutnim postupkom i stoga je u skladu s podacima o djelotvornosti iz dijela 5.1. odobrenog sažetka opisa svojstava lijeka. Podatci koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet potkrepljuju koristi od upadacitiniba u bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom koji prethodno nisu uspjeli postići terapijski odgovor na inhibitore čimbenika nekroze tumora.

Što se tiče **atopijskog dermatitisa**, upadacitinib ima klinički relevantnu djelotvornost koja se javlja u kratkom vremenu, a primjenjuje se peroralno. Nadalje, dugoročna sigurnost upadacitiniba trenutno nije utvrđena, što predstavlja dodatnu nesigurnost.

Za nedavno odobrene indikacije, tj. ulcerozni kolitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis, sigurnosni profil i zabrinutosti u pogledu koristi/rizika u skladu su s onima drugih odobrenih indikacija.

Kao što je zaključeno u trenutnom pregledu, glavni sigurnosni ishodi podataka ispitivanja ORAL Surveillance smatraju se učincima skupine svih inhibitora Janus kinaze. Osim toga, dostupni podatci iz kliničkih ispitivanja o upadacitinibu dodatno potvrđuju da su to glavni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti. PRAC je stoga preporučio ažuriranje informacija o lijeku radi primjene upozorenja u cijeloj skupini inhibitora Janus kinaze. Dodatne revizije teksta upozorenja o ozbiljnim infekcijama i zloćudnim bolestima u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka i dijelu 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka provedene su nakon pregleda podataka specifičnih za upadacitinib kako bi se dodala sepsa (učestalost: manje često) i nemelanomski rak kože (učestalost: često) kao nuspojave.

S obzirom na ovisnost o dozi sigurnosnih događaja velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a i zloćudnih bolesti uočenu u ispitivanju ORAL Surveillance koja se smatra relevantnom za skupinu inhibitora Janus kinaze, PRAC je preporučio ažuriranje doziranja (dio 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka) za Rinvoq kako bi se preporučilo liječenje AD-a i liječenje UK-a terapijom održavanja, primjenu od 15 mg jedanput dnevno u bolesnika s čimbenicima rizika od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti. Doza od 30 mg jedanput dnevno može se uzeti u obzir u bolesnika koji bi imali najviše koristi od veće doze, tj. u bolesnika s visokim opterećenjem bolesti koji nisu izloženi većem riziku od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti ili u bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na dozu od 15 mg. Također se preporučuje se najmanja učinkovita doza tijekom terapije održavanja u oba okruženja.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

S obzirom na utvrđene koristi tofacitiniba, dostupni podatci potvrđuju da tofacitinib predstavlja učinkovitu terapiju u odobrenim indikacijama. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također je dostavio podatke kojima potkrepljuje djelotvornosti tofacitiniba u bolesnika koji su prethodno liječeni inhibitorom čimbenika nekroze tumora.

Konačni rezultati ispitivanja ORAL Surveillance (A3921133) pokazuju povećanu učestalost glavnih sigurnosnih rizika koji su poznate nuspojave tofacitiniba, uključujući velike kardiovaskularne štetne događaje, infarkt miokarda, VTE, zloćudne bolesti i smrt, nemelanomski rak kože i ozbiljne infekcije u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s inhibitorom čimbenika nekroze tumora, a taj je obrazac uočen za obje odobrene doze tofacitiniba (tj. 5 mg dvaput dnevno i 10 mg dvaput dnevno). Ovisnost o dozi opažena je za nekoliko sigurnosnih ishoda, s povećanim rizicima od smrtnosti bilo kojeg uzroka, tromboembolijskih događaja i ozbiljnih infekcija kod primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s tofacitinibom od 5 mg dvaput dnevno i inhibitorom čimbenika nekroze tumora.

Sažetak opisa svojstava lijeka za tofacitinib ažuriran je kako bi uključivao konačne rezultate ispitivanja ORAL Surveillance u dijelovima 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka.

Postojeće upozorenje o VTE-u, zloćudnim bolestima i velikim kardiovaskularnim štetnim događajima u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se kako je prethodno opisano.

Nadalje, PRAC je preporučio ažuriranje preporuke o doziranju u pogledu doze od 10 mg dvaput dnevno u okviru terapije održavanja u bolesnika s UK-om u dijelu 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka radi usklađivanja s upozorenjima o velikim kardiovaskularnim štetnim događajima i zloćudnim bolestima u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka.

Ukupno gledajući, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz ostaje pozitivan uz izmjene informacija o lijeku i provedbu mjera za smanjivanje rizika koje preporučuje PRAC.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka o farmakovigilanciji za inhibitore Janus kinaze koji se upotrebljavaju u liječenju upalnih poremećaja. Predmetni su lijekovi Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz.
- PRAC je razmotrio sve podatke dostavljene tijekom postupka upućivanja u vezi s rizicima od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, venske tromboembolije, zloćudnih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti bilo kojeg uzroka. To je uključivalo odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili u pisanom obliku i tijekom usmenih obrazloženja, kao i ishod sastanka ad hoc stručne skupine.
- PRAC je zaključio da se, na temelju trenutačno dostupnih podataka, smatra da je povećani rizik od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-a, zloćudnih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrti bilo kojeg uzroka uočen u ispitivanju ORAL Surveillance u pogledu tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima čimbenika nekroze tumora učinak skupine inhibitora Janus kinaze. PRAC je također zaključio da se ti nalazi o sigurnosti uočeni u bolesnika s reumatoidnim artritismom primjenjuju na sve odobrene indikacije za inhibitore Janus kinaze koji se upotrebljavaju u liječenju kroničnih upalnih poremećaja. Međutim, razmjer apsolutnog rizika ovisi o početnom riziku u predmetnim populacijama.
- Kako bi se ti rizici sveli na najmanju moguću mjeru, PRAC je preporučio da se za sve inhibitore Janus kinaze obuhvaćene ovim pregledom provedu upozorenja o tome da se ti lijekovi trebaju primjenjivati samo u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su trenutačni ili bivši dugogodišnji pušači s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugih čimbenika kardiovaskularnog rizika ili s drugim čimbenicima rizika od zloćudnih bolesti (npr. postojeća zloćudna bolest ili anamneza zloćudne bolesti) ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative. Oprezna primjena preporučuje se u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika od venske tromboembolije, osim onih prethodno navedenih.
- PRAC je preporučio reviziju postojećih savjeta o doziranju radi smanjenja doze u određenim skupinama bolesnika s čimbenicima rizika jer je učestalost velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, VTE-ova, zloćudnih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti bilo kojeg uzroka uočena ovisno o dozi.
  - U slučaju lijeka Cibinqo preporučuje se manja početna doza u bolesnika s višim rizikom od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti, uz mogućnost povećanja doze u slučaju neodgovarajućeg odgovora. Niža doza preporučuje se za primjenu u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

- Za lijek Jyseleca u liječenju RA-a i u liječenju UK-a, manja se doza preporučuje u bolesnika s većim rizikom od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti te u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, uz mogućnost povećanja doze u slučaju neodgovarajućeg odgovora.
- Za lijek Olumiant preporučuje se niža doza za bolesnike s većim rizikom od venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja i zloćudnih bolesti, za bolesnike u dobi od 65 godina i starije te za bolesnike s anamnezom kroničnih i opetovanih infekcija, uz mogućnost povećanja doze u slučaju neodgovarajućeg odgovora.
- Za lijek Rinvoq u liječenju AD-a i liječenju UK-a terapijom održavanja niža se doza preporučuje u bolesnika s višim rizikom od venske tromboembolije, velikih štetnih kardiovaskularnih događaja i zloćudnih bolesti te u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, uz mogućnost povećanja doze u slučaju neodgovarajućeg odgovora.
- Kad je riječ o lijeku Xeljanz, visoka se doza više ne preporučuje za liječenje bolesnika s UK-om s kardiovaskularnim rizikom i čimbenicima rizika od zloćudnih bolesti, osim ako nije dostupna prikladna alternativna terapija.
- Na temelju dostavljenih kliničkih podataka PRAC je preporučio da se uključe nove nuspojave za lijek Jyseleca uz dodavanje sepse (učestalost: manje često) i za lijek Rinvoq uz dodavanje sepse (učestalost manje često) i nemelanomskog raka kože (učestalost: često).
- PRAC je preporučio ažuriranje ključnih elemenata edukacijskih materijala u skladu s navedenim.
- PRAC je preporučio ažuriranje planova upravljanja rizikom, uključujući ispitivanja uporabe lijeka u skladu s navedenim.
- PRAC je također postigao dogovor o pismu zdravstvenim radnicima, zajedno s vremenskim rokovima za njegovu distribuciju.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz

- povoljan podložno izmjenama informacija o lijeku i drugim mjerama za smanjivanje rizika, kako je prethodno opisano.

### **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.