

Aneks
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 28 stycznia 2022 r., zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o opinię w sprawie tego, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszono czy cofnięte.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Ta procedura wyjaśniająca dotyczy inhibitorów JAK dopuszczonych do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu chorób zapalnych:

- Xeljanz (tofacytynib) reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS).
- Olumiant (baricytynib): RZS, łysienie plackowate i atopowe zapalenie skóry (AZS)
- Cibirgo (abrocytynib): AZS
- Jyseleca (filgotynib): RZS i WZJG
- Rinvoq (upadacytynib): RZS, ŁZS, ZZSK, spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (nr-axSpA), WZJG i AZS

Te produkty lecznicze hamują różne izoformy JAK, co osłabia szlaki sygnałowe interleukin i interferonów, powodując modulację odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Podstawą niniejszej procedury wyjaśniającej są dane z badania ORAL Surveillance A3921133. Jest to randomizowane badanie fazy 3b/4 oceniające bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu podawanego w dwóch dawkach (5 mg i 10 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z TNFi. Badanie przeprowadzono w ramach zobowiązania do oceny ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych u osób w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i umiarkowanie lub bardzo aktywną postacią RZS po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Śródkresowe wyniki badania ORAL Surveillance zostały ocenione w 2019 r. w procedurze wyjaśniającej na mocy art. 20 (EMA/H/A-20/1485), a wstępną analizę wyników końcowych włączono do procedury oceny sygnałów (EPITT 19382), która zakończyła się w czerwcu 2021 r. PRAC stwierdził, że tofacytynib wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i że istnieje potencjalne ryzyko zwiększonej śmiertelności. Było to częściowo spowodowane wyższym wskaźnikiem śmiertelności w wyniku ciężkich zakażeń w przypadku stosowania tofacytynibu i było szczególnie widoczne u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ponadto częstość występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych były zwiększone w przypadku stosowania tofacytynibu w porównaniu z TNFi. W związku z tym odpowiednio zaktualizowano informacje o produkcie dotyczące tofacytynibu, ale nie pozostałych inhibitorów JAK.

Wyniki końcowe ukończonego badania ORAL Surveillance potwierdziły ustalenia poczynione we wstępnej analizie. Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań z grupą kontrolną z zastosowaniem innych inhibitorów JAK, mających specjalnie na celu ocenę zagrożeń bezpieczeństwa stanowiących przedmiot zainteresowania. Udostępnione zostały jednak wstępne wyniki dotyczące baricytynibu z badania obserwacyjnego I4V-MC-B023 (B023), które wykazały wzrost częstości występowania MACE i ŻChZZ w przypadku stosowania baricytynibu w porównaniu z TNFi u pacjentów z RZS. W związku z tym wszczęto procedurę wyjaśniającą dotyczącą bezpieczeństwa aby ustalić, czy

zagrożenia bezpieczeństwa związane z MACE, ŻChZZ, ciężkimi zakażeniami, nowotworami złośliwymi i śmiertelnością obserwowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych tofacytynibem stanowią działanie typowe dla danej klasy terapeutycznej oraz ocenić jego wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania inhibitorów JAK w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych.

Po dokonaniu oceny dostępnych obecnie danych mechanistycznych, łącznie z aktualnym stanem wiedzy na temat profili bezpieczeństwa tych substancji, PRAC uznał główne zdarzenia związane z bezpieczeństwem zaobserwowane podczas leczenia tofacytynibem w badaniu ORAL Surveillance za ogólne działania typowe dla klasy terapeutycznej inhibitorów JAK. Opinię tę poparła również zwołana doraźnie grupa ekspertów.

Przyjęto, że stopień, w jakim dane z badania tofacytynibu ORAL Surveillance dotyczące MACE, ŻChZZ, ciężkich zakażeń, nowotworów złośliwych i śmiertelności odnoszą się do wszystkich inhibitorów JAK dopuszczonych do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w chorobach zapalnych we wszystkich populacjach docelowych, zależy również od podobieństw poszczególnych populacji, w tym obecności czynników ryzyka wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Ogólnie rzecz biorąc, populację z badania ORAL Surveillance uważa się za podobną do populacji objętych wskazaniami do stosowania w RZS i ŁZS u dorosłych z zapaleniem stawów w stopniu wystarczającym, aby możliwa była ekstrapolacja danych. Populacje docelowe z innymi chorobami reumatycznymi i WZJG uznaje się za wystarczająco podobne pod względem istotnych cech choroby i wyjściowych czynników ryzyka, aby dane z badania ORAL Surveillance były dla nich istotne.

W populacji osób z AZS rozpowszechnienie czynników ryzyka (w tym wieku i chorób współistniejących) jest inne niż w populacji osób z RZS, co tłumaczy się głównie młodszym wiekiem i różnicami właściwymi dla danej choroby. Ze względu na chorobę podstawową u pacjentów AZS ryzyko wystąpienia współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego już jest zwiększone w porównaniu z populacją ogólną (np. Ivert i wsp., 2019), co potwierdza możliwość ekstrapolacji ustaleń dotyczących RZS z badania ORAL Surveillance na AZS. Jeśli chodzi o leczenie ciężkiej postaci łysienia plackowatego, PRAC przyznał, że w tej grupie pacjentów zasadniczo występuje mniej czynników ryzyka dotyczących głównych poważnych zagrożeń bezpieczeństwa w porównaniu np. z pacjentami z RZS, ponieważ w każdym razie nie są one związane z chorobą podstawową.

Niemniej, na co również wskazała powołana doraźnie grupa ekspertów, jeżeli u pacjenta występują czynniki ryzyka w którymkolwiek z zatwierdzonych wskazań, pacjent ten byłby w równej mierze narażony na ryzyko związane z zagrożeniami bezpieczeństwa będącymi przedmiotem niniejszej oceny. Inhibitory JAK stosowane są w wskazaniach wymagających leczenia przewlekłego, co potencjalnie powadzi do długotrwałego narażenia pacjentów bez czynników ryzyka. Zatem nawet niewielki wzrost bezwzględnego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych może mieć znaczenie kliniczne. Ryzyko to jest monitorowane i będzie nadal opisywane w trwających badaniach bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu (PASS).

W związku z tym, ponieważ zdarzenia związane z bezpieczeństwem uznaje się za działania typowe dla danej klasy terapeutycznej i ponieważ czynniki ryzyka wystąpienia tych zdarzeń mogą pojawić się w populacjach leczonych którymkolwiek z inhibitorów JAK, PRAC doszedł do wniosku, że te istotne zagrożenia bezpieczeństwa dotyczą wszystkich zatwierdzonych wskazań, w tym także pacjentów z AZS i łysieniem plackowatym.

Ocena wpływu działań typowych dla klasy terapeutycznej na stosunek korzyści do ryzyka stosowania wszystkich inhibitorów JAK

Jeśli chodzi o korzyści ze stosowania inhibitorów JAK, w ramach tej oceny nie pojawiły się żadne nowe dane. Co istotne, zasadniczo wydaje się, że te korzyści są znaczące klinicznie również dla pacjentów

niereagujących odpowiednio na inhibitory TNF (we wskazaniach innych niż dermatologiczne) lub na wcześniejsze leczenie układowe AZS.

Ponieważ dane z badania ORAL Surveillance wskazują na to, że ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem wzrasta w miarę zwiększania dawki, zaleca się zmianę aktualnych zaleceń dotyczących dawkowania (punkt 4.2 ChPL) wszystkich produktów w celu zmniejszenia dawki u pacjentów z czynnikami ryzyka MACE, ŻChZZ lub nowotworów złośliwych oraz u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, zależnie od okoliczności.

Na podstawie wyników badania ORAL Surveillance zaktualizowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności (punkt 4.4 ChPL) dotyczące stosowania wszystkich produktów tak, by były zgodne z aktualnymi zaleceniami w kwestii stosowania tofacytynibu. Obecnie zaleca się stosowanie tofacytynibu wyłącznie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u osób palących obecnie lub w przeszłości oraz u pacjentów z innymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka. Zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania leku u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ.

Powołana doraźnie grupa ekspertów (ang. Ad hoc Expert Group, AHEG) zaleciła również rozszerzenie istniejącego ostrzeżenia dotyczącego produktu Xeljanz o stwierdzenie, że produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka i w wieku powyżej 50 lat, zgodnie z kryteriami włączenia do badania ORAL Surveillance. Jednak jak podano wyżej, to ostrzeżenie dotyczące stosowania tofacytynibu już jest skierowane do pacjentów z czynnikami ryzyka podobnymi do tych, które uwzględniono w kryteriach włączenia do badania ORAL Surveillance.

Ostrzeżenia zalecane w trakcie tej oceny nadal zawierały pewne zmiany w treści obecnego ostrzeżenia dla tofacytynibu:

- Ostrzeżenie dotyczące MACE zaktualizowano tak, by uwzględnić jako czynnik ryzyka *chorobę układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie*, za czym przemawiają wyniki analizy post hoc badania Oral Surveillance.
- Ostrzeżenia dotyczące MACE i nowotworów złośliwych zaktualizowano tak, by wskazać że czynniki ryzyka odnoszą się do osób palących *przez długi czas*, zgodnie z informacją o długotrwałym paleniu tytoniu u pacjentów uczestniczących w badaniu ORAL Surveillance.
- Dodano zgony ze wszystkich przyczyn jako zagrożenie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.
- Zaktualizowano czynniki ryzyka ŻChZZ, usuwając te pokrywające się z ryzykiem nowotworów złośliwych i MACE, żeby uniknąć podawania rozbieżnych informacji w poszczególnych ostrzeżeniach z uwagi na różne zalecenia.

W celu zwrócenia szczególnej uwagi na aspekty najważniejsze dla lekarzy ordynujących przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia tymi inhibitorami JAK, PRAC zalecił dodanie ostrzeżenia w ramce w punkcie 4.4 ChPL, aby wskazać grupy pacjentów, u których inhibitory JAK należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne żadne alternatywne metody leczenia.

Rozpatrzono wpływ zagrożeń bezpieczeństwa zidentyfikowanych w badaniu ORAL Surveillance we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach dla wszystkich rozpatrywanych inhibitorów JAK. W oparciu o kryteria włączenia do badania PRAC przyznał, co potwierdziła również grupa AHEG, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu ORAL Surveillance stanowi grupę wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, która nie obejmuje osób z niskim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. W tej populacji zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego średni czas trwania RZS wynosił ponad 10 lat (Ytterberg i wsp. 2022 r.), co pod wieloma względami mogło odróżniać ją od populacji UE stanowiących grupę docelową dla zarejestrowanych wskazań do stosowania inhibitorów JAK. PRAC zauważył również, że bezwzględne ryzyko zaobserwowane w badaniu ORAL Surveillance prawdopodobnie jest mniejsze w

populacjach o niższym ryzyku wyjściowym. Głównym wyzwaniem jest określenie wysokości ryzyka bezwzględnego w różnych grupach pacjentów o niższym ryzyku wyjściowym i w przypadku różnych cech choroby w celu porównania tego ryzyka ze stwierdzonymi/spodziewanymi korzyściami i wyciągnięcia wniosków dotyczących proporcjonalnych środków minimalizacji ryzyka. Na potrzeby tej oceny niektórych wskazówek może dostarczyć analiza post hoc podgrup w badaniu ORAL Surveillance, ale istnieją także wątpliwości wynikające np. ze stopnia możliwości uogólnienia danych z badania ORAL Surveillance na wszystkie populacje stanowiące grupę docelową dla zarejestrowanych wskazań do stosowania inhibitorów JAK.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane oraz opinię AHEG, PRAC uznał, że podejście polegające na zwiększeniu dokładności i skupieniu się na łatwo rozpoznawalnych indywidualnych czynnikach ryzyka zamiast ograniczania stosowania w odpowiednich populacjach docelowych jest lepsze dla zachowania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka bez jednoczesnego pozbawienia skutecznego leczenia pacjentów, u których ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest niskie. W związku z tym PRAC zalecił wprowadzenie ostrzeżeń dotyczących pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka w punkcie 4.4 ChPL dla *wszystkich* dopuszczonych do obrotu inhibitorów JAK, aby ułatwić lekarzom ordynującym ocenę korzyści i ryzyka u poszczególnych pacjentów.

W przypadku wszystkich produktów PRAC zalecił również aktualizację kluczowych elementów istniejących materiałów edukacyjnych stosownie do środków minimalizacji ryzyka zalecanych w trakcie tej procedury, aktualizację obecnych planów PASS z uwzględnieniem monitorowania nowych zidentyfikowanych zagrożeń oraz aktualizację obecnych badań nad stosowaniem leku (ang. drug utilisation studies, DUS) lub realizację nowych DUS w przypadku, gdy żadne takie badania nie są prowadzone w celu oceny skuteczności nowo zalecanych środków minimalizacji ryzyka. PRAC przyjął do wiadomości zalecenie AHEG w kwestii rozważenia dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednak PRAC nie uznał takich dodatkowych działań za konieczne ze względu na wiele wciąż trwających badań PASS dotyczących 5 inhibitorów JAK. PRAC zgodził się, że należy rozesłać pismo do pracowników opieki zdrowotnej w celu poinformowania ich o zalecanych środkach służących zminimalizowaniu ryzyka.

Oceniany stosunek korzyści do ryzyka stosowania poszczególnych inhibitorów JAK

Cibinqo (abrocycynib)

Produkt Cibinqo został niedawno dopuszczony do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu AZS. Jeśli chodzi o korzyści, abrocycynib okazał się skuteczny w leczeniu **AZS** – zarówno w badaniach dotyczących jego stosowania w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. U pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leki immunosupresyjne podawane ogólnoustrojowo, działania leku były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji. Efekt w postaci długoterminowej profilaktyki zaostrzeń AZS uzyskano u większości pacjentów stosujących schemat leczenia indukującego remisję/podtrzymującego. Produkt jest obecnie dopuszczony do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w dawce 200 mg raz na dobę w leczeniu indukcyjnym w celu szybkiego osiągnięcia kontroli choroby, a następnie w dawce zmniejszonej do najniższej skutecznej dawki w leczeniu podtrzymującym u większości pacjentów. Dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana jest dawka początkowa wynosząca 100 mg raz na dobę, a informacje dla pozostałych grup pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z zastosowania dawki początkowej 100 mg, podano w punktach 4.4 i 4.8 ChPL.

Jeśli chodzi o ustalone ryzyko, dostępne dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania są ograniczone. Jednakże, incydenty zakrzepowo-zatorowe, w tym zator płuczny, zostały już wymienione jako niezbyt częste niepożądane działania leku. Ponadto jako działania niepożądane wymieniono już półpasiec, w tym półpasiec oczny (często) i zapalenie płuc (niezbyt często). Chociaż dostępne obecnie dane nie są jeszcze na tyle dopracowane, aby można było wyciągnąć ostateczne wnioski, w badaniach wykazano tendencję do zależności występowania MACE od dawki oraz większej częstości ich występowania niż w grupie porównawczej.

Biorąc pod uwagę wyniki badania ORAL Surveillance wskazujące na to, że zwiększone ryzyko w przypadku niektórych najważniejszych zagrożeń bezpieczeństwa ujawniało się dopiero po ponad 2 latach leczenia, istnieją wątpliwości dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania abrocycynibu. Niemniej ponieważ wyniki tego badania uznano za istotne dla wszystkich substancji rozpatrywanych w ramach tej procedury wyjaśniającej, główne zdarzenia zostały uznane za zagrożenia bezpieczeństwa również w odniesieniu do abrocycynibu. W związku z tym PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych w celu wprowadzenia ostrzeżeń dla całej klasy terapeutycznej inhibitorów JAK. Po ocenie danych właściwych dla abrocycynibu w ramach tej procedury wprowadzono również dodatkowe zmiany treści ostrzeżeń dotyczących nowotworów złośliwych i ŻChZZ (punkt 4.4 ChPL).

Ponadto, ponieważ dane z badania ORAL Surveillance wskazują na to, że ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem w postaci MACE, ŻChZZ i nowotworów złośliwych wzrasta w miarę zwiększania dawki, PRAC zarekomendował aktualizację dawkowania (punkt 4.2 ChPL) w celu zalecenia podawania dawki początkowej 100 mg u pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych, a także zalecił, że można rozważyć stosowanie dawki 200 mg u pacjentów, którzy mogliby odnieść największą korzyść z zastosowania wyższej dawki (tj. u pacjentów z dużym obciążeniem chorobą, ale nie z większym ryzykiem wystąpienia MACE, ŻChZZ i nowotworów złośliwych), lub u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na dawkę 100 mg. Po uzyskaniu kontroli choroby dawkę tę należy zmniejszyć do 100 mg raz na dobę. Ponadto PRAC zalecił stosowanie dawki 100 mg raz na dobę u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Jyseleca (filgotynib)

Jeśli chodzi o ustaloną korzyść ze stosowania filgotynibu, dostępne dane potwierdzają, że filgotynib jest skuteczny w leczeniu **RZS** i WZJG. Poza tym ogólne dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny potwierdzają, że pacjenci z RZS lub WZJG, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF, nadal mogą odnieść korzyść ze stosowania filgotynibu. Obecnie zalecana

dawka leku Jyseleca wynosi 200 mg raz na dobę; u pacjentów w wieku 75 lat i starszych zalecana jest dawka początkowa wynosząca 100 mg.

Ogólnie rzecz biorąc, główne zdarzenia związane z bezpieczeństwem w badaniu ORAL Surveillance (ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE, ciężkich zakażeń i nowotworów złośliwych w przypadku stosowania tofacytynibu w porównaniu z TNFi) uznano za działania typowe dla tej klasy terapeutycznej odnoszące się do wszystkich inhibitorów JAK w zarejestrowanych wskazaniach, a punkt 4.4 ChPL zaktualizowano w celu wprowadzenia ostrzeżeń dla całej klasy leków. Poza tym, po dokonaniu przeglądu danych właściwych dla filgotynibu w trakcie tej procedury, zaktualizowano punkt 4.8 ChPL w celu dodania posocznicy jako niepożądanego działania leku (częstość występowania: niezbyt często).

Ponieważ dane z badania ORAL Surveillance wskazują na to, że ryzyko wystąpienia MACE, ŻChZZ i nowotworów złośliwych wzrasta w miarę zwiększania dawki, PRAC zalecił stosowanie dawki 100 mg raz na dobę w leczeniu RZS i w leczeniu podtrzymującym WZJG u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych oraz u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W przypadku niedostatecznej kontroli choroby dawkę tę należy zwiększyć do 200 mg raz na dobę. W długotrwałym leczeniu należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Olumiant (baricytynib)

Jeśli chodzi o ustalone korzyści ze stosowania baricytynibu, dostępne dane potwierdzają, że baricytynib jest lekiem skutecznym w zarejestrowanych dla niego wskazaniach do stosowania.

W przypadku **AZS** na podstawie badań klinicznych uznano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania baricytynibu jest pozytywny u pacjentów przyjmujących leki ogólnoustrojowe (cyklosporynę) przed baricytynibem. W chwili złożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu baricytynibu dupilumab był drugim dostępnym dopuszczonym do obrotu lekiem stosowanym ogólnoustrojowo. Nie przeprowadzono bezpośrednich badań porównawczych z cyklosporyną ani z dupilumabem. Jeśli chodzi o skuteczność u pacjentów z AZS przyjmujących leki podawane ogólnoustrojowo przed baricytynibem, program prac rozwojowych obejmował wyłącznie pacjentów kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego. W zbiorze danych zawierającym dane dotyczące stosowania wszystkich dawek baricytynibu w AZS (All BARI AD) leczonych wcześniej było 51% pacjentów, a jedno badanie przeprowadzono z udziałem pacjentów leczonych wcześniej cyklosporyną. W badaniu tym odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź EASI75 w 16. tygodniu, był istotnie większy niż w grupie placebo, a drugorzędowe punkty końcowe potwierdziły te ustalenia. Działanie leku utrzymywało się przez co najmniej 52 tygodnie.

Jeśli chodzi o **łyśnienie plackowate**, w dwóch badaniach głównych prowadzonych z udziałem 1200 osób dorosłych z ciężką postacią łyśnienia plackowatego wykazano, że baricytynib skutecznie zmniejsza wypadanie włosów w porównaniu z placebo. W tych badaniach po 36 tygodniach leczenia stopień utraty włosów zmniejszył się z ponad 50% do poniżej 20% włosów na owłosionej skórze głowy u 34% uczestników przyjmujących baricytynib w dawce 4 mg i u 20% uczestników przyjmujących baricytynib w dawce 2 mg, w porównaniu z 4% uczestników otrzymujących placebo.

Głównym źródłem informacji na temat porównania bezpieczeństwa stosowania baricytynibu i TNFi jest obecnie obserwacyjne badanie B023 dotyczące **RZS**, które wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia MACE (IRR 0,92; 1,27 – 2,91) i ŻChZZ (IRR 1,34; 0,84 – 2,14) w przypadku stosowania baricytynibu w porównaniu z TNFi. Wyższe ryzyko ŻChZZ stwierdzono także w badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym baricytynib z TNFi. ŻChZZ jest już wymieniona/znana jako niepożądane działanie baricytynibu i została uwzględniona w drukach informacyjnych. Ponadto wydaje się, że zaobserwowany wzrost ryzyka MACE i ŻChZZ jest stały w przypadku tofacytynibu i baricytynibu, a biorąc pod uwagę zakładane działania typowe dla klasy terapeutycznej inhibitorów JAK, główne zdarzenia związane z

bezpieczeństwem w badaniu ORAL Surveillance uznano za odnoszące się również do baricytynibu. Wreszcie, istnieją dane wykazujące, że baricytynib ma znaczące klinicznie działanie także u pacjentów, u których wcześniejsza odpowiedź na adalimumab (TNFi) była niedostateczna.

Ogólnie rzecz biorąc, główne zdarzenia związane z bezpieczeństwem w badaniu ORAL Surveillance (zwiększone ryzyko ŻChZZ, MACE, poważnych zakażeń i nowotworów złośliwych [z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry] w przypadku stosowania tofacytynibu w porównaniu z TNFi) uznaje się za działania typowe dla całej klasy terapeutycznej inhibitorów JAK. Poza tym dostępne dane z badań klinicznych dotyczące baricytynibu wskazują na tendencję do wzrostu częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych stanowiących przedmiot zainteresowania również w przypadku stosowania baricytynibu. W związku z tym PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych tak, by wprowadzić ostrzeżenia dotyczące całej klasy terapeutycznej inhibitorów JAK i odnieść je do wszystkich wskazań do stosowania baricytynibu, włącznie z łysieniem plackowatym.

Ponieważ dane z badania ORAL Surveillance wskazują na to, że ryzyko poważnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem w postaci MACE, ŻChZZ i nowotworów złośliwych wzrasta w miarę zwiększania dawki, zmieniono obecne zalecenie stosowania dawki 2 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat na zalecenie stosowania niższej dawki 2 mg raz na dobę u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie można rozważyć zastosowanie dawki 4 mg raz na dobę.

Rinvoq (upadacytynib)

W wyniku obecnej procedury uznano, że ogólna korzyść z leczenia upadacytynibem nie ulega zmianie, a zatem zgadza się z danymi dotyczącymi skuteczności przedstawionymi w punkcie 5.1 zatwierdzonej ChPL. Dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny potwierdzają korzyści ze stosowania upadacytynibu także u pacjentów z RZS, ŁZS i ZZSK, u których wcześniej nie uzyskano odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF.

Jeśli chodzi o **AZS**, skuteczność upadacytynibu jest znacząca klinicznie, lek działa szybko i jest podawany doustnie. Ponadto nie określono obecnie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu, które jest dodatkową niewiadomą.

W przypadku niedawno zarejestrowanych wskazań, tj. WZJG i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA), profil bezpieczeństwa oraz kwestie dotyczące stosunku korzyści do ryzyka odpowiadają pozostałym zarejestrowanym wskazaniom.

Jak stwierdzono w aktualnej ocenie, główne zdarzenia związane z bezpieczeństwem w badaniu ORAL Surveillance uznaje się za działania typowe dla całej klasy terapeutycznej inhibitorów JAK. Ponadto dostępne dane z badań klinicznych dotyczące upadacytynibu dodatkowo potwierdzają, że są to główne zagrożenia bezpieczeństwa. W związku z tym PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych w celu wprowadzenia ostrzeżeń dla całej klasy terapeutycznej inhibitorów JAK. Po dokonaniu przeglądu danych właściwych dla upadacytynibu wprowadzono dodatkowe zmiany w treści ostrzeżeń dotyczących ciężkich zakażeń i nowotworów złośliwych w punktach 4.4 i 4.8 ChPL w celu dodania posocznicy (częstość występowania: niezbyt często) i nieczerniakowego raka skóry (częstość występowania: często) jako niepożądanych działań leku.

Z uwagi na zaobserwowaną w badaniu ORAL Surveillance zależność od dawki występowania zdarzeń związanych z bezpieczeństwem, takich jak MACE, ŻChZZ i nowotwory złośliwe, które uznano za właściwe dla klasy terapeutycznej inhibitorów JAK, PRAC zarekomendował aktualizację dawkowania (punkt 4.2 ChPL) produktu Rinvoq w celu zalecenia podawania dawki 15 mg raz na dobę w leczeniu AZS i leczeniu podtrzymującym WZJG u pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych. Dawkę 30 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, którzy mogliby odnieść największą korzyść ze stosowania wyższej dawki (tj. u osób z dużym obciążeniem chorobą, ale nie z większym ryzykiem wystąpienia MACE, ŻChZZ i nowotworów złośliwych), lub u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na dawkę 15 mg. Zaleca się również stosowanie najniższej skutecznej dawki w leczeniu podtrzymującym w obu przypadkach.

Xeljanz (tofacytynib)

Jeśli chodzi o ustalone korzyści ze stosowania tofacytynibu, dostępne dane potwierdzają, że tofacytynib jest lekiem skutecznym w zarejestrowanych dla niego wskazaniach do stosowania. Podmiot odpowiedzialny przedstawił obecnie dane potwierdzające także skuteczność tofacytynibu u pacjentów leczonych wcześniej TNFi.

Końcowe wyniki badania ORAL Surveillance (A3921133) wskazują na zwiększoną częstość występowania poważnych zagrożeń bezpieczeństwa, które są znanymi działaniami niepożądanymi tofacytynibu, w tym MACE, zawału mięśnia sercowego, ŻChZZ, nowotworów złośliwych i zgonów, nieczerniakowego raka skóry oraz ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu z TNFi, przy czym zjawisko to zaobserwowano w przypadku obu zatwierdzonych dawek tofacytynibu (tj. 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę). W odniesieniu do kilku zdarzeń związanych z bezpieczeństwem zauważono zależność od dawki, ze zwiększeniem ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn, wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych i ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z leczeniem tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i TNFi.

Zaktualizowano treść ChPL tofacytynibu tak, by uwzględnić końcowe wyniki badania ORAL Surveillance w punktach 4.8 i 5.1 ChPL.

Istniejące ostrzeżenie dotyczące ŻChZZ, nowotworów złośliwych i MACE w punkcie 4.4 ChPL zaktualizowano w sposób opisany powyżej.

Ponadto PRAC zarekomendował aktualizację zalecenia podawania dawki podtrzymującej 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z WZJG w punkcie 4.2 ChPL tak, by dostosować je do ostrzeżeń dotyczących ryzyka MACE i nowotworów złośliwych w punkcie 4.4 ChPL.

Ogólnie rzecz biorąc, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych i wdrożenia środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka zalecanych przez PRAC.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 na podstawie danych zebranych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących inhibitorów JAK stosowanych w leczeniu chorób zapalnych. Rozpatrywane produkty to Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz.
- PRAC rozpatrzył całość danych przedłożonych w trakcie procedury wyjaśniającej pod względem ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i zgonów ze wszystkich przyczyn. Obejmowały one odpowiedzi przedstawione przez podmioty odpowiedzialne na piśmie oraz w trakcie wyjaśnień ustnych, a także rezultaty posiedzenia powołanej doraźnie grupy ekspertów.
- PRAC doszedł do wniosku, że na podstawie obecnie dostępnych danych zwiększone ryzyko wystąpienia MACE, ŻChZZ, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i zgonów ze wszystkich przyczyn zaobserwowane w badaniu ORAL Surveillance w przypadku stosowania tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF uważa się za działania typowe dla klasy terapeutycznej inhibitorów JAK. PRAC stwierdził także, że te ustalenia dotyczące bezpieczeństwa odnotowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów odnoszą się do wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania inhibitorów JAK w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych. Jednak wielkość ryzyka bezwzględnego zależy od podstawowego ryzyka w odpowiedniej populacji.
- W celu zminimalizowania tego ryzyka PRAC zalecił wprowadzenie dla wszystkich inhibitorów JAK uwzględnionych w niniejszej ocenie ostrzeżenia, że produkty te powinny być stosowane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, palących obecnie lub w palących przeszłości przez długi czas, z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub z innymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka albo z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. nowotworami złośliwymi stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie) tylko wówczas, gdy nie są dostępne żadne odpowiednie alternatywne metody leczenia. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ innymi niż wymienione powyżej.
- PRAC zarekomendował zmianę obecnych zaleceń dotyczących dawkowania w celu obniżenia dawki w niektórych grupach pacjentów z czynnikami ryzyka, ponieważ zaobserwowano

występowanie MACE, ŻChZZ, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i zgonów ze wszystkich przyczyn w sposób zależny od dawki.

- W przypadku produktu Cibinqo zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych, z możliwością zwiększenia dawki w razie stwierdzenia niedostatecznej odpowiedzi na leczenie. Niższa dawka jest zalecana do stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.
- W przypadku produktu Jyseleca w leczeniu RZS i leczeniu podtrzymującym WZJG zaleca się stosowanie mniejszej dawki u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych oraz u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, z możliwością zwiększenia dawki w razie stwierdzenia niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.
- W przypadku produktu Olumiant zaleca się stosowanie mniejszej dawki u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz u pacjentów z przewlekłymi i nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, z możliwością zwiększenia dawki w razie stwierdzenia niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.
- W przypadku produktu Rinvoq, w leczeniu AZS i leczeniu podtrzymującym WZJG zaleca się stosowanie mniejszej dawki u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych oraz u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, z możliwością zwiększenia dawki w razie stwierdzenia niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.
- W przypadku produktu Xeljanz nie zaleca się już podawania wysokiej dawki w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów złośliwych, chyba że nie jest dostępne odpowiednie leczenie alternatywne.
- Na podstawie przedstawionych danych klinicznych PRAC zalecił uwzględnienie nowych działań niepożądanych w przypadku produktu Jyseleca z dodaniem posocznicy (częstość występowania: niezbyt często) oraz w przypadku produktu Rinvoq z dodaniem posocznicy (częstość występowania: niezbyt często) i niezłośliwego raka skóry (częstość występowania: często).
- PRAC zalecił odpowiednią aktualizację kluczowych elementów materiałów edukacyjnych.
- PRAC zalecił aktualizację planów zarządzania ryzykiem, w tym odpowiednie badania nad stosowaniem leku.
- PRAC uzgodnił też treść pisma skierowanego do pracowników opieki zdrowotnej w celu poinformowania ich o zalecanych środkach służących zminimalizowaniu ryzyka i termin jego dystrybucji.

Z uwagi na powyższe ustalenia PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq i Xeljanz

- jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz innych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka, zgodnie z powyższym opisem.

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.