

Liite
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Euroopan komissio pyysi 28. tammikuuta 2022 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Cibinqon, Jyselecan, Olumiantin, Rinvoqin ja Xeljanzin myyntiluvat säilyttää vai pitäisikö niitä muuttaa tai peruuttaa ne väliaikaisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tieteellisestä arvioinnista

Tässä lausuntomenettelyssä tarkastellaan seuraavia tulehdussairauksien hoitoon hyväksytyjä januskinaasin estäjiä (JAK-estäjiä):

- Xeljanz (tofasitinibi): nivelreuma (RA), nivelpsoriaasi (PsA), selkärankareuma (AS), haavainen paksusuolitulehdus (UC) ja lastenreuma (JIA).
- Olumiant (barisitinibi): RA, pälvikalju (AA) ja atooppinen ihottuma (AD)
- Cibinqo (abrositinibi): AD
- Jyseleca (filgotinibi): RA ja UC
- Rinvoq (upadasitinibi): RA, PsA, AS, röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (nr-axSpA), UC ja AD

Nämä lääkevalmisteet estävät erilaisia januskinaasin isoformeja. Niiden estäminen heikentää interleukiinien ja interferonien signaalinvälitystä, mikä mahdollistaa immuunivasteen ja infektiivasteen säätelyn.

Tämän lausuntopyyntömenettelyn taustalla ovat ORAL Surveillance- tutkimuksesta A3921133 saadut tiedot. Kyseessä on vaiheen IIIb/IV satunnaistettu tutkimus, jossa arvioidaan tofasitinibin turvallisuutta kahdella eri annoksella (5 mg ja 10 mg kahdesti päivässä) tuumorinekroositekijän estäjään (TNFi) verrattuna. Tutkimus tehtiin markkinoille tulon jälkeistä seuranta koskevan sitoumuksen puitteissa ja siinä arvioitiin sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä vähintään 50-vuotiailla potilailla, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen riskitekijä ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa.

ORAL Surveillance -tutkimuksen väliaikaisia tuloksia arvioitiin vuonna 2019 lausuntopyyntömenettelyssä (EMA/H/A-20/1485) 20 artiklan mukaisesti, ja lopullisten tulosten alustava analyysi sisällytettiin signaalimenettelyyn (EPITT 19382), joka saatiin päätökseen kesäkuussa 2021. PRAC totesi, että tofasitinibiin liittyy laskimotromboemolian (VTE) lisääntynyt riski ja mahdollinen kuolleisuuden lisääntynyt riski. Tämän taustalla oli osittain tofasitinibihoidosta johtuvien vakavien infektioiden aiheuttama kuolleisuuden lisääntyminen, jota ilmeni erityisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla. Tofasitinibihoidon yhteydessä ilmeni lisäksi TNFi-hoitoon verrattuna enemmän vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE-tapahtumia) ja syöpäriskin lisääntymistä. Tofasitinibin valmistetiedot päivitettiin vastaavasti, mutta muiden JAK-estäjien tietoja ei muutettu.

Valmiin ORAL Surveillance -tutkimuksen lopulliset tulokset vahvistivat alustavassa analyysissä tehdyt havainnot. Muiden JAK-estäjien osalta ei ole tehty satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia erityisesti turvallisuuteen liittyvien merkittävien huolenaiheiden arvioimiseksi. Havainnoivasta tutkimuksesta I4V-MC-B023 (B023) on kuitenkin saatu barisitinibia koskevia alustavia tuloksia. Niistä kävi ilmi, että RA-potilailla esiintyi barisitinibihoidon yhteydessä TNFi-hoitoon verrattuna enemmän MACE-tapahtumia ja VTE:tä. Sen vuoksi aloitettiin turvallisuuteen liittyvä lausuntopyyntömenettely, jossa arvioitiin, onko tofasitinibilla hoidetuilla nivelreumapotilailla havaitut MACE-tapahtumia, laskimotromboembolioita, vakavia infektiota, syöpiä ja kuolleisuutta koskevat turvallisuushuolet katsottava luokkavaikutuksiksi.

Lisäksi arvioitiin niiden vaikutusta kroonisten tulehdussairauksien hoitoon käytettävien JAK-estäjien hyöty-haittasapainoon.

Arvioituaan saatavilla olevat mekanistiset tiedot sekä näiden aineiden turvallisuusprofiilien nykyiset tiedot PRAC katsoi ORAL Surveillancelle -tutkimuksessa tofasitinibihoidon aikana havaittujen tärkeimpien turvallisuuteen liittyvien tapahtumien olevan JAK-estäjien yleisiä luokkavaikutuksia. Tätä näkemystä tuki myös tilapäinen asiantuntijaryhmä.

Se, miltä osin tofasitinibia koskevia ORAL Surveillancelle -tutkimuksen tietoja MACE-tapahtumista, VTE:stä, vakavista infektiosta, syövästä ja kuolleisuudesta voidaan soveltaa kaikkiin tulehdussairauksien hoitoon kohdepopulaatiossa hyväksytyihin JAK-estäjiin, riippuu myös kyseisten populaatioiden samankaltaisuudesta (kuten niiden samoista riskitekijöistä havaittujen haittatapahtumien esiintymiselle). ORAL Surveillancelle -tutkimuksen populaation katsotaan yleisesti ottaen olevan riittävän samankaltainen kuin aikuisten artriittia koskevien käyttöaiheiden RA ja PsA kattamat populaatiot, mikä mahdollistaa tietojen ekstrapoloinnin. Muiden reumasairauksien ja UC:n kohdepopulaatioiden katsotaan olevan riittävän samankaltaisia sairauden merkittävien piirteiden ja lähtötason riskitekijöiden osalta, jotta ORAL Surveillancelle -tutkimuksen tiedot voidaan katsoa merkityksellisiksi.

AD-populaatiossa riskitekijöiden (kuten ikä ja sairauksien yhteisesiintyminen) esiintyvyys on erilainen kuin RA-populaatiossa. Tämä selittyy potilasryhmän nuoremmalla iällä ja tautikohtaisilla eroilla. AD-potilailla on jo perussairautensa vuoksi suurempi sydän- ja verisuonitautien yhteisesiintymisen riski kuin koko väestöllä (esim. Ivert et al., 2019), mikä tukee ORAL Surveillancelle -tutkimuksen RA:ta koskevien havaintojen ekstrapolointia AD-potilaisiin. Vaikean AA:n hoidon osalta PRAC totesi, että tällä potilasryhmällä on yleensä vähemmän vakavien turvallisuuteen liittyvien tärkeimpien seurausten riskitekijöitä kuin esim. RA-potilailla, koska perussairauteen ei liity riskitekijöitä.

Jos potilaalla kuitenkin on johonkin hyväksytyyn käyttöaiheeseen liittyviä riskitekijöitä, hänellä on myös tässä arvioinnissa tarkasteltavien turvallisuuslöydösten riski, kuten tilapäinen asiantuntijaryhmäkin korosti. JAK-estäjiä käytetään käyttöaiheisiin, jotka vaativat pitkäaikaista hoitoa. Tällainen hoito saattaa altistaa riskeille pitkiksi ajoiksi myös ne potilaat, joilla ei ole riskitekijöitä. Vakavien haittatapahtumien absoluuttisen riskin vähäinenskin suureneminen saattaa näin ollen olla kliinisesti merkittävä. Näitä riskejä seurataan ja tarkastellaan tarkemmin meneillään olevissa myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa (PASS-tutkimuksissa).

PRAC katsoi, että nämä merkittävät turvallisuushuolenaiheet koskevat kaikkia hyväksytyjä käyttöaiheita, mukaan lukien AD- ja AA-potilaat, koska turvallisuuteen liittyvät tapahtumat katsotaan luokkavaikutuksiksi ja näiden tapahtumien riskitekijöitä voi ilmaantua millä tahansa JAK-estäjällä hoidettavassa potilasjoukossa.

Luokkavaikutusten vaikutus kaikkien tarkasteltavina olevien JAK-estäjien hyöty-haittasapainoon

Tässä arvioinnissa ei ole ilmennyt uusia tietoja JAK-estäjien hyödyistä. On tärkeää huomata, että niiden hyödyt näyttävät yleensä olevan kliinisesti merkittäviä niilläkin potilailla, joilla ei ilmene vastetta TNFi-hoitoon (muissa kuin dermatologisissa käyttöaiheissa) tai aiempaan systeemiseen AD-hoitoon.

Koska ORAL Surveillancelle -tutkimuksen tiedoista käy ilmi, että merkittävien turvallisuuteen liittyvien vaikutusten riskit lisääntyvät annoksen suurenemisen myötä, kaikkien valmisteiden nykyisen annostusohjeen (valmisteyhteenvedon kohta 4.2) tarkistamista suositellaan siten, että annosta pienennetään tarvittaessa potilailla, joilla on MACE-tapahtumien, VTE:n tai syövän riskitekijöitä, sekä vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Varoituksia ja varotoimia (valmisteyhteenvedon kohta 4.4) päivitettiin kaikkien valmisteiden osalta vastaamaan ORAL Surveillan -tutkimukseen perustuvia tofasitinibin käyttöä koskevia nykyisiä suosituksia. Tällä hetkellä tofasitinibin käyttöä suositellaan vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla vähintään 65-vuotiaille potilaille, tupakoiville tai aiemmin tupakoineille potilaille sekä potilaille, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Varovaista käyttöä suositellaan potilaille, joilla on tiedossa olevia VTE:n riskitekijöitä.

Tilapäinen asiantuntijaryhmä suositteli myös Xeljanzia koskevan nykyisen varoituksen vahvistamista siten, että siinä kehoitetaan käyttämään valmistetta varoen ORAL Surveillan -tutkimuksen mukaanottokriteerien mukaisilla potilailla, joilla on riskitekijöitä ja jotka ovat yli 50-vuotiaita. Kuten edellä esitettiin, tofasitinibia koskeva voimassa oleva varoitus kattaa kuitenkin jo nyt potilaat, joilla on samankaltaisia riskitekijöitä kuin ORAL Surveillan -tutkimukseen osallistuneilla potilailla.

Tämän arvioinnin yhteydessä suositeltuihin varoituksiin sisältyi vielä joitakin päivityksiä tofasitinibia koskevaan voimassa olevaan varoitukseen:

- MACE-tapahtumia koskevaa varoitusta päivitetään sisällyttämällä riskitekijäksi myös *todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti*. Päivittämistä tukee ORAL Surveillan - tutkimuksen post-hoc-analyysi.
- MACE-tapahtumia ja syöpiä koskevia varoituksia päivitettiin lisäämällä toteamus, että riskitekijät koskevat *pitkään* tupakoineita, mikä vastaa ORAL Surveillan -tutkimuksen potilaiden tupakoinnin pitkää kesto.
- Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus lisätään riskiksi vähintään 65-vuotiailla potilailla.
- VTE:n riskitekijöitä päivitettiin sulkemalla pois syövän ja MACE-tapahtumien kanssa päällekkäiset riskitekijät, jotta varoituksissa voidaan välttää eri suosituksista johtuvia tietojen ristiriitoja.

Jotta tärkeimpiä näkökohtia voitaisiin erityisesti painottaa lääkemääräyksen antajille ennen näiden JAK-estäjien käyttöä ja sen aikana, PRAC suositteli, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisätään kehystetty varoitus, jossa ilmoitetaan potilasryhmät, joilla JAK-estäjiä saadaan käyttää vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla.

ORAL Surveillan -tutkimuksessa havaittujen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vaikutuksia tarkasteltiin kaikille arvioitavina oleville JAK-estäjille hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta. PRAC totesi tilapäisen asiantuntijaryhmän tavoin, että sydän- ja verisuonitautien riski (CV-riski) on suuri ORAL Surveillan -tutkimuksen potilasjoukossa. Siihen ei mukaanottokriteerien perusteella kuulunut henkilöitä, joilla on vähäinen CV-riski. Tällä sydän- ja verisuonitautien riskin osalta rikastetulla populaatiolla nivelreuman keskimääräinen kesto oli yli 10 vuotta (Ytterberg et al. 2022), mikä saattaa monilta osin erota hyväksytyjen JAK-käyttöaiheiden kohteena olevista EU:n populaatioista. PRAC totesi myös, että ORAL Surveillan -tutkimuksessa havaitut absoluuttiset riskit ovat todennäköisesti vähäisempiä potilasjoukoissa, joissa lähtötason riski on pienempi. Suurimpana haasteena on absoluuttisten riskien laajuuden arviointi eri potilasryhmissä, joissa lähtötason riski on pienempi. Haasteellista on myös sairauden ominaispiirteiden arviointi tavoitteena punnita näitä riskejä suhteessa havaittuihin/odotettuihin hyötyihin ja päättää oikeasuhteisista riskinvähentämistoimenpiteistä. Tähän arviointiin voidaan saada tukea ORAL Surveillan -tutkimuksen alatyöryhmien post hoc -analyysistä. Epävarmaa on kuitenkin esimerkiksi myös se, missä määrin ORAL Surveillan -tutkimuksen tietoja voidaan yleistää ja ulottaa ne koskemaan kaikkia JAK-estäjien hyväksytyjen käyttöaiheiden kattamia potilasjoukkoja.

Ottaen huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot ja tilapäisen asiantuntijaryhmän näkemyksen PRAC katsoi, että suurempaan tarkkuuteen pyrkiminen ja helposti tunnistettaviin yksittäisiin riskitekijöihin

keskittyminen on parempi vaihtoehto kuin käytön rajoittaminen asianomaisissa kohdepopulaatioissa. Näin säilytetään positiivinen hyöty-haittatasapaino sekä tehokkaan hoitovaihtoehdon mahdollisuus potilailla, joilla haittatapahtumien riski on vähäinen. PRAC suositteli sen vuoksi ottamaan käyttöön *kaikkien* hyväksytyjen JAK-estäjien valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 varoituksia potilaille, joilla on tiettyjä riskitekijöitä. Näin lääkemääräyksen antajia autettaisiin arvioimaan hyötyjä ja riskejä yksittäisillä potilailla.

Kaikkien valmisteiden osalta PRAC suositteli myös nykyisten koulutusmateriaalien keskeisten osien päivittämistä tässä menettelyssä suositeltujen riskinvähentämistoimenpiteiden perusteella. Niin ikään se suositteli nykyään käytössä olevien PASS-tutkimusten päivittämistä uusien havaittujen riskien seuraamiseksi sekä nykyisten lääkkeidenkäyttötutkimusten (DUS) päivittämistä tai uusien käyttöönottoa, jollei nykyisiä voida käyttää hiljattain suositeltujen riskinvähentämistoimenpiteiden tehokkuuden arvioimiseen. PRAC pani merkille tilapäisen asiantuntijaryhmän suosituksen lääketurvatoimien lisäämisestä. Se ei kuitenkaan pitänyt tällaisia lisätoimia tarpeellisina, koska viidelle JAK-estäjälle tehdään parhailaan PASS-tutkimuksia. PRAC päätti, että terveydenhuollon ammattilaisille on lähetettävä virallinen tiedote (DHPC), jossa kerrotaan suositelluista riskinvähentämistoimenpiteistä.

Tarkasteltavana olevien yksittäisten JAK-estäjien hyöty-haittatasapaino

Cibinqo (abrositinibi)

Cibinqo on äskettäin hyväksytty käytettäväksi AD:n hoitoon. Mitä tulee abrositinibin hyötyyn, se on osoittautunut tehokkaaksi **AD**:n hoidossa sekä monoterapiaa että lääkeyhdistelmiä koskevissa tutkimuksissa. Valmisteen vaikutukset aiemmin systeemistä immunosuppressiivista hoitoa saaneilla potilailla olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa. Valtaosalla induktio- ja ylläpitohoitoa saaneista potilaista ehkäistiin AD:n äkillinen paheneminen pitkällä aikavälillä. Valmiste on tällä hetkellä hyväksytty annostuksella 200 mg kerran päivässä induktiohoitona taudin nopeasti hallintaan saamiseksi, minkä jälkeen annosta pienennetään useimmilla potilailla pienimpään vaikuttavaan annokseen ylläpitohoitoa varten. Vähintään 65-vuotiaille potilaille suositellaan 100 mg:n aloitusannosta kerran päivässä. Muiden 100 mg:n aloitusannoksesta mahdollisesti hyötyvien potilasryhmien osalta viitataan valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8.

Vahvistettujen riskien osalta saatavilla on vain vähän pitkän aikavälin turvallisuustietoja. Tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, on kuitenkin jo mainittu melko harvinaisina haittavaikutuksina. Myös herpes zoster, mukaan lukien silmänseudun vyöruusu (yleinen), ja keuhkokuume (melko harvinaisen) on mainittu haittavaikutuksina. MACE-tapahtumista ei tällä hetkellä ole saatavilla niin valmiita tietoja, että niiden perusteella voitaisiin tehdä lopullinen päätelmä. On kuitenkin viitteitä tapahtumien annosriippuvuudesta ja siitä, että tapahtumia esiintyy enemmän kuin tutkimusten vertailuryhmässä.

Abrositinibin pitkän aikavälin turvallisuus on epävarma, kun otetaan huomioon ORAL Surveillance -tutkimuksen tulokset, joiden mukaan joidenkin keskeisten turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden osalta suurentuneet riskit ilmenivät vasta yli kaksivuotisen hoidon jälkeen. Koska kyseisen tutkimuksen tuloksilla katsotaan kuitenkin olevan merkitystä kaikkien tämän menettelyn kattamien aineiden osalta, tärkeimpien tulosten katsotaan olevan turvallisuushuolenaiheita myös abrositinibin osalta. PRAC suositteli sen vuoksi valmistetietojen päivittämistä varoitusten käyttöön ottamiseksi koko JAK-estäjien ryhmässä. Myös syöpiä ja VTE:tä koskevia varoituksia (valmisteyhteenvedon kohta 4.4) tarkistettiin sen jälkeen, kun tässä menettelyssä oli arvioitu abrositinibia koskevia tietoja.

Koska ORAL Surveillance -tutkimuksen tiedoista käy ilmi, että merkittävien turvallisuuteen liittyvien vaikutusten (MACE-tapahtumien, VTE:n ja syövän) riski kasvaa annoksen suurenemisen myötä, PRAC suositteli, että annostusta (valmisteyhteenvedon kohta 4.2) päivitetään siten, että suositellaan

100 mg:n aloitusannosta potilaille, joilla on suurentunut VTE:n, MACE-tapahtumien tai syövän riski. Lisäksi voidaan harkita 200 mg:n annosta potilaille, jotka hyötyisivät eniten suuremmasta annoksesta, eli potilaille, joilla on suuri tautitaakka, mutta ei suurentunutta MACE-tapahtumien, VTE:n tai syövän riskiä, tai potilaille, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta 100 mg:n annoksella. Annosta on pienennettävä 100 mg:aan kerran päivässä, kun tauti on saatu hallintaan. Lisäksi PRAC suositteli, että vähintään 65-vuotiaille potilaille annetaan 100 mg:n annos kerran päivässä.

Jyseleca (filgotinibi)

Mitä tulee filgotinibin vahvistettuun hyötyyn, saatavilla olevien tietojen mukaan filgotinibi on osoittautunut tehokkaaksi **RA:n** ja **UC:n** hoidossa. Lisäksi myyntiluvan haltijan esittämien yleisten tietojen mukaan RA- tai UC-potilaat, joilla ei ole saavutettu vastetta TNFi-hoidolle, voivat hyötyä filgotinibin käytöstä. Nykyään suositeltava Jyselecan annos on 200 mg kerran päivässä. Vähintään 75-vuotiaille potilaille suositellaan 100 mg:n aloitusannosta.

ORAL Surveillance -tutkimuksen tärkeimpien turvallisuuteen liittyvien tulosten (tofasitinibihoidon yhteydessä suurempi VTE:n, MACE-tapahtumien, vakavien infektioiden ja syövän riski kuin TNFi-hoidon yhteydessä) katsotaan yleisesti ottaen olevan kaikkiin JAK-estäjiin niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa liittyviä luokkavaikutuksia. Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 päivitetään näiden valmisteluokkaa koskevien varoitusten käyttöön ottamiseksi. Lisäksi valmisteyhteenvedon kohta 4.8 päivitetään lisäämällä sepsis haittavaikutukseksi (esiintyvyyys: melko harvinainen), kun filgotinibia koskevia tietoja on arvioitu tässä menettelyssä.

Koska ORAL Surveillance -tutkimuksen tiedoista käy ilmi, että MACE-tapahtumien, VTE:n ja syövän riskit kasvavat annoksen suurenemisen myötä, PRAC suositteli 100 mg:n annosta kerran päivässä RA:n hoitoon ja UC:n ylläpitohoitoon potilailla, joilla on suurentunut VTE:n, MACE-tapahtumien tai syövän riski, sekä vähintään 65-vuotiaille potilailla. Annosta voidaan suurentaa 200 mg:aan päivässä, jos tautia ei saada hallintaan. Pitkäaikaisessa hoidossa on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

Olumiant (barisitinibi)

Mitä tulee barisitinibin vahvistettuun hyötyyn, saatavilla olevien tietojen mukaan barisitinibi on osoittautunut tehokkaaksi hoitokeinoksi hyväksytyissä käyttöaiheissa.

AD:n osalta barisitinibin hyöty-haittasapainon katsottiin kliinisten tutkimusten perusteella olevan positiivinen potilailla, joita hoidettiin systeemisesti (siklosporiinilla) ennen barisitinibia. Dupilumabi oli toinen saatavilla ollut hyväksytty systeeminen hoito barisitinibin käytön aikana. Suoria vertailututkimuksia siklosporiinin tai dupilumabin kanssa ei ole tehty. Ennen barisitinibia systeemistä hoitoa saaneilla AD-potilailla aikaansaadun tehon osalta on huomattava, että kehitysohjelmaan kuului potilaita, joille harkitaan vain systeemistä hoitoa. All BARI AD -turvallisuusanalyysin tietoaineistossa 51 prosenttia potilaista oli saanut aiempaa hoitoa, ja yksi tutkimus tehtiin aiemmin siklosporiinihoitoa saaneilla potilaille. Tässä tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat EASI75:n 16. hoitoviikolla, oli huomattavasti suurempi kuin lumelääkettä saaneilla, ja toissijaiset tulokset tukivat näitä havaintoja. Vaikutukset jatkuivat vähintään 52. viikolle.

Kahdessa tärkeimmässä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 200 vaikeaa **AA**:ta sairastavaa aikuista, kävi ilmi, että barisitinibi vähensi tehokkaasti hiustenlähtöä verrattuna lumelääkkeeseen. Näissä tutkimuksissa hiustenlähtö oli 36 viikon hoidon jälkeen parantunut yli 50 prosentin hiuspinta-alasta alle 20 prosenttiin alasta 34 prosentilla tutkimukseen osallistuneista, jotka käyttivät 4 mg:n barisitinibiannosta. Tilanne oli sama 20 prosentilla potilaista, jotka käyttivät 2 mg:n barisitinibiannosta, kun vastaava osuus lumelääkettä saaneista oli 4 prosenttia.

Barisitinibin ja TNFi:n välisten turvallisuusvertailutietojen tärkeimpänä lähteenä on tällä hetkellä **RA**:ta koskeva havainnoiva B023-tutkimus, jonka mukaan MACE-tapahtumien riski (IRR 0,92; 1,27–2,91) ja

VTE:n riski (IRR 1,34; 0,84–2,14) ovat barisitinibihoidossa suuremmat kuin TNFi-hoidossa. VTE-riskin suurenemista havaittiin myös kliinisessä kokeessa, jossa barisitinibia ja TNFi:tä verrattiin toisiinsa. VTE on jo barisitinibin mainittu/tunnettu haittavaikutus, ja se sisältyy valmistetietoihin. MACE-tapahtumien ja VTE:n osalta havaittu lisääntynyt riski vaikuttaa lisäksi olevan yhdenmukainen tofasitinibilla ja barisitinibilla. Kun otetaan oletettu JAK-estäjien luokkavaikutus huomioon, ORAL Surveillance - tutkimuksen tärkeimpien turvallisuuteen liittyvien tulosten katsotaan koskevan myös barisitinibia. Saatavilla on myös tietoja, joiden mukaan barisitinibi vaikuttaa kliinisesti merkittävällä tavalla niilläkin potilailla, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta adalimumabihoidolla (TNFi).

ORAL Surveillance -tutkimuksen tärkeimpiä turvallisuuteen liittyviä tuloksia (VTE:n, MACE-tapahtumien, vakavien infektioiden ja syövän (ei-melanoottisia ihosyöpiä lukuun ottamatta) suurentunut riski tofasitinibihoidossa verrattuna TNFi-hoitoon) pidetään yleisesti kaikkien JAK-estäjien luokkavaikutuksina. Saatavilla olevista barisitinibia koskevien kliinisten tutkimusten tiedoista käy lisäksi ilmi, että eräiden merkittävien haittatapahtumien ilmaantuvuus lisääntyy myös barisitinibihoidon yhteydessä. PRAC suositteli sen vuoksi valmistetietojen päivittämistä varoitusten käyttöön ottamiseksi koko JAK-estäjien ryhmässä. Se suositteli, että varoitukset koskevat barisitinibin kaikkia käyttöaiheita, mukaan lukien AA.

Koska ORAL Surveillance -tutkimuksen tiedoista käy ilmi, että tärkeimpien turvallisuuteen liittyvien vaikutusten (MACE-tapahtumat, VTE ja syöpä) riskit lisääntyvät annoksen suurenemisen myötä, nykyistä suositusta, jonka mukaan vähintään 75-vuotiailla potilailla käytetään 2 mg:n annosta, päivitetään siten, että pienempää 2 mg:n annosta suositellaan käytettäväksi kerran päivässä vähintään 65-vuotiailla ja potilailla, joilla on suurentunut VTE:n, MACE-tapahtumien ja syövän riski. Jos vaste on riittämätön, 4 mg:n annosta kerran vuorokaudessa voidaan harkita.

Rinvoq (upadasitinibi)

Upadasitinibihoidon kokonaisuhyödyn katsotaan tässä menettelyssä olevan muuttumaton ja siten hyväksytyin valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 esitettyjen tehoa koskevien tietojen mukainen. Myyntiluvan haltijan esittämien tietojen mukaan upadasitinibihoidosta on hyötyä myös niille RA-, PsA- ja AS-potilaille, joilla TNF-estäjillä ei ole aiemmin saatu aikaan hoitovastetta.

AD:n osalta upadasitinibin teho on kliinisesti merkittävä. Sen vaikutus alkaa nopeasti ja se annetaan suun kautta. Upadasitinibin pitkän aikavälin turvallisuutta ei toistaiseksi ole osoitettu, mikä lisää epävarmuutta.

Upadasitinibin äskettäin hyväksytyjen käyttöaiheiden UC ja nr-axSpA osalta turvallisuusprofiili sekä hyöty-haittasapainoa koskevat huolenaiheet ovat yhdenmukaiset muita hyväksytyjä käyttöaiheita koskevien huolenaiheiden kanssa.

Kuten tässä arvioinnissa on todettu, ORAL Surveillance -tutkimuksen tietojen tärkeimpiä turvallisuuteen liittyviä tuloksia pidetään kaikkien JAK-estäjien luokkavaikutuksina. Ne ovat tärkeimpiä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita myös saatavilla olevien upadasitinibia koskevien kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. PRAC suositteli sen vuoksi valmistetietojen päivittämistä varoitusten käyttöön ottamiseksi koko JAK-estäjien ryhmässä. Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 olevien vakavia infektoita ja syöpää koskevien varoitusten sanamuotoa ja kohdan 4.8 sanamuotoa tarkistettiin lisäämällä sepsis (esiintyvyys: melko harvinainen) ja ei-melanoottinen ihosyöpä (esiintyvyys: yleinen) haittavaikutuksiksi sen jälkeen, kun oli arvioitu upadasitinibia koskevia tietoja.

Koska ORAL Surveillance -tutkimuksessa havaittiin, että JAK-estäjien ryhmän kannalta merkityksellisiksi katsotut turvallisuustapahtumat (MACE-tapahtumat, VTE ja syöpä), ovat annosriippuvaisia, PRAC suositteli Rinvoqin annostuksen (valmisteyhteenvedon kohta 4.2) päivittämistä suosittelemalla AD:n hoitoon ja UC:n ylläpitohoitoon 15 mg:n päiväannosta potilaille, joilla on VTE:n, MACE-tapahtumien ja syövän riskitekijöitä. Potilailla, jotka hyötyisivät eniten

suuremmasta annoksesta, eli potilailla joilla on suuri tautitaakka, mutta ei suurentunutta VTE:n, MACE-tapahtumien tai syövän riskiä, tai potilailla, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta 15 mg:n annoksella, voidaan harkita 30 mg:n annosta kerran päivässä. Kummallekin potilasryhmälle suositellaan lisäksi pienintä vaikuttavaa annosta ylläpito-hoidon aikana.

Xeljanz (tofasitinibi)

Mitä tulee tofasitinibin vahvistettuun hyötyyn, saatavilla olevien tietojen mukaan tofasitinibi on osoittautunut tehokkaaksi hoitokeinoksi hyväksytyissä käyttöaiheissa. Myyntiluvan haltija on nyt toimittanut näyttöä tofasitinibin tehosta myös TNFi-hoitoa aiemmin saaneilla potilailla.

ORAL Surveillace -tutkimuksen (A3921133) lopulliset tulokset osoittavat, että tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla esiintyi TNFi-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna enemmän tofasitinibin haittavaikutuksina tunnettuja tärkeimpiä turvallisuusriskejä (MACE-tapahtumat, sydäninfarkti (MI), VTE, syöpä ja kuolema, ei-melanoottinen ihosyöpä ja vakavat tulehdukset). Tämä koski kumpaakin hyväksytyä tofasitinibiannosta (5 mg kahdesti päivässä ja 10 mg kahdesti päivässä). Useiden turvallisuuteen liittyvien vaikutusten havaittiin lisääntyvän annoskoosta riippuen. Kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden, tromboembolisten tapahtumien ja vakavien infektioiden riskit olivat suuremmat tofasitinibihoitossa annoksella 10 mg kahdesti päivässä verrattuna annokseen 5 mg kahdesti päivässä ja TNFi-hoitoon.

Tofasitinibin valmisteyhteenveto päivitetään sisällyttämällä ORAL Surveillace -tutkimuksen lopulliset tulokset kohtiin 4.8 ja 5.1.

Valmisteyhteenveton kohdassa 4.4 olevaa varoitusta, joka koskee VTE:tä, syöpiä ja MACE-tapahtumia, päivitetään edellä kuvatulla tavalla.

Lisäksi PRAC suositteli, että valmisteyhteenveton kohdassa 4.2 olevaa UC-potilaiden ylläpitohoitoon sovellettavaa annostussuositusta 10 mg kahdesti päivässä päivitetään siten, että se vastaa valmisteyhteenveton kohdassa 4.4 olevia varoituksia MACE-tapahtumista ja syöivistä.

PRAC katsoi kaiken kaikkiaan, että Cibinqon, Jyselecan, Olumiantin, Rinvoqin ja Xeljanzin hyötyhaittatasapaino on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoja muutetaan ja otetaan käyttöön PRAC:n suosittelemat riskinvähentämistoimenpiteet.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski tulehdussairauksien hoitoon käytettäviä JAK-estäjiä. Kyseiset valmisteet ovat Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ja Xeljanz.
- PRAC tarkasteli kaikkia menettelyn aikana toimitettuja tietoja vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien (MACE), laskimotromboemolian (VTE), syövän, vakavien infektioiden ja kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden riskeistä. Tietoihin kuuluivat myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset ja suullisissa selityksissä esitetyt vastaukset sekä tilapäisen asiantuntijaryhmän kokouksen tulokset.
- PRAC katsoi tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perustella, että ORAL Surveillace -tutkimuksen havaintojen mukainen MACE-tapahtumien, VTE:n, syövän, vakavien infektioiden ja kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden lisääntynyt riski tofasitinibihoitossa verrattuna TNFi-hoitoon katsotaan JAK-estäjien luokkavaikutukseksi. PRAC totesi myös, että nämä nivelreumapotilailla havaitut turvallisuuteen liittyvät vaikutukset koskevat kroonisten

tulehdussairauksien hoidossa käytettävien JAK-estäjien kaikkia hyväksytyjä käyttöaiheita. Absoluuttisten riskien suuruus määräytyy kuitenkin kunkin potilasryhmän taustariskien mukaan.

- Näiden riskien minimoimiseksi PRAC suositteli, että kaikkien tässä arvioinnissa tarkasteltavien JAK-estäjien osalta otetaan käyttöön varoituksia, joiden mukaan näitä valmisteita saa käyttää vain vähintään 65-vuotiailla potilailla, jotka ovat tai olivat tupakoineet pitkään ja joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä tai joilla on muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (he esim. ovat sairastaneet tai sairastavat syöpää), jos sopivia vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Varovaista käyttöä suositellaan potilaille, joilla on muita tiedossa olevia VTE:n riskitekijöitä kuin edellä luetellut.
- Koska MACE-tapahtumien, VTE:n, syövän, vakavien infektioiden ja kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden on havaittu esiintyvän annoksesta riippuen, PRAC suositteli, että nykyisiä annostusohjeita tarkastellaan uudelleen ja pienennetään annosta tietyissä potilasryhmissä, joilla on riskitekijöitä.
 - Cibinqon osalta suositellaan pienempää aloitusannosta potilaille, joilla on suurentunut VTE:n, MACE-tapahtumien tai syövän riski. Annosta voidaan suurentaa, jos hoitovaste on riittämätön. Pienempää annosta suositellaan käytettäväksi vähintään 65-vuotiailla potilailla.
 - Jyselecan osalta suositellaan pienempää annosta RA:n hoidossa ja UC:n ylläpito-hoidossa potilaille, joilla on suurentunut VTE:n, MACE-tapahtumien tai syövän riski, sekä vähintään 65-vuotiaille potilaille. Annosta voidaan suurentaa, jos hoitovaste on riittämätön.
 - Olumiantin osalta suositellaan pienempää annosta potilaille, joilla on suurempi VTE:n, MACE-tapahtumien ja syövän riski, 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille sekä potilaille, joilla on aiemmin ollut kroonisia ja toistuvia infektioita, ja mahdollista annoksen suurentamista tapauksissa, joissa vaste on riittämätön.
 - Rinvoqin osalta suositellaan pienempää annosta AD:n hoidossa ja UC:n ylläpito-hoidossa potilaille, joilla on suurentunut VTE:n, MACE-tapahtumien tai syövän riski, sekä vähintään 65-vuotiaille potilaille. Annosta voidaan suurentaa, jos hoitovaste on riittämätön.
 - Xeljanzin osalta suurta annosta ei enää suositella sellaisten haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on kardiovaskulaarisia ja syöpään liittyviä riskitekijöitä, paitsi jos saatavilla ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa.
- Esitettyjen kliinisten tietojen perusteella PRAC suositteli, että haittavaikutuksiin lisätään Jyselecan osalta sepsis (esiintyvyys: melko harvinainen) ja Rinvoqin osalta sepsis (esiintyvyys: melko harvinainen) ja hyvänlaatuinen ihosyöpä (esiintyvyys: yleinen).
- PRAC suositteli koulutusmateriaalien keskeisten osien päivittämistä vastaavasti.
- PRAC suositteli riskinhallintasuunnitelmien sekä lääkkeiden käyttöä koskevien tutkimusten päivittämistä vastaavasti.
- PRAC sopi myös terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä tiedotteesta sekä sen jakelun aikataulusta.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että Cibinqon, Jyselecan, Olumiantin, Rinvoqin ja Xeljanzin hyöty-haittasapaino

- on suotuisa, kunhan valmistetietoja muutetaan ja muita riskinvähentämistoimenpiteitä toteutetaan edellä kuvatulla tavalla.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.