

Priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2022 m. sausio 28 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ir Xeljanz registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, keisti jo sąlygų, ar reikėtų palikti jį galioti.

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Ši kreipimosi procedūra susijusi su Janus kinazės inhibitoriais (toliau – JAK inhibitorius), kurie patvirtinti kaip vaistai nuo uždegiminių sutrikimų:

- Xeljanz (tofacitinibas) – reumatoidinis artritas (RA), psoriazinis artritas (PsA), ankilozinis spondilitas (AS), opinis kolitas (OK) ir jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA);
- Olumiant (baricitinibas) – RA, alopecia areata (židininis nuplikimas) (AA) ir atopinis dermatitas (AD);
- Cibinqo (abrocitinibas) – AD;
- Jyseleca (filgotinibas) – RA ir OK;
- Rinvoq (upadacitinibas) – RA, PsA, AS, neradiografinis ašinis spondiloartritas (toliau – nr-ašSpA), OK ir AD.

Šie vaistiniai preparatai slopina skirtingų izoformų Janus kinazę, dėl to silpnėja interleukinų ir interferonų siunčiami signalai – taip moduluojamas imuninis ir uždegiminis atsakas.

Ši kreipimosi procedūra pradėta remiantis reumatoidinio artrito gydymo geriamuoju vaistiniu preparatu priežiūros tyrimo Nr. A3921133 (angl. (Oral Rheumatoid Arthritis Trial (ORAL) Surveillance) (toliau – tyrimas „ORAL Surveillance“) duomenimis. Tai yra 3b / 4 fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriuo siekta įvertinti dviejų tofacitinibo dozių (5 ir 10 mg BID) saugumą, jį lyginant su naviko nekrozės faktoriaus inhibitoriumi (toliau – NNF inhibitorius). Šis tyrimas – tai įsipareigojimas po vaisto pateikimo rinkai įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių riziką 50 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas bent vienas širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos sutrikimo rizikos veiksnys ir kurie serga vidutinio aktyvumo arba labai aktyviu reumatoidiniu artritu (RA).

Tarpiniai tyrimo „ORAL Surveillance“ rezultatai buvo įvertinti 2019 m. vykdant 20 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą (EMA/H/A-20/1485), o preliminari galutinių rezultatų analizė buvo įtraukta į 2021 m. birželio mėn. užbaigtą pavojaus signalų vertinimo procedūrą (EPITT Nr. 19382). PRAC priėjo prie išvados, kad tofacitinibas yra susijęs su padidėjusia venų tromboembolijos (VTE) rizika ir kad yra galima rizika, susijusi su padidėjusiu mirtingumu. Iš dalies tai lėmė padidėjęs mirtingumas nuo rimtų infekcijų vartojant tofacitinibą, kuris buvo ypač ryškus 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijoje. Be to, vartojant tofacitinibą, nustatytas didesnis sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių (SNŠKR) atvejų skaičius ir didesnė piktybinių ligų rizika, nei vartojant NNF inhibitorius. Tofacitinibo informaciniai dokumentai buvo atitinkamai atnaujinti, bet kitų JAK inhibitorių – ne.

Galutiniai užbaigto tyrimo „ORAL Surveillance“ rezultatai patvirtino preliminarios analizės išvadas. Su kitais JAK inhibitoriais nebuvo atlikta atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kuriais būtų siekiama konkrečiai įvertinti šiuo atveju svarbius susirūpinimą keliančius saugumo klausimus. Tačiau buvo pateikti su baricitinibu susiję preliminarūs stebimojo tyrimo I4V-MC-B023 (B023) rezultatai, kurie atskleidė, kad vartojant baricitinibą, RA sergančių pacientų populiacijoje buvo nustatyta daugiau SNŠKR ir VTE atvejų, nei vartojant NNF inhibitorių. Todėl buvo pradėta kreipimosi dėl saugumo procedūra, siekiant įvertinti, ar susirūpinimą keliančius saugumo klausimus, susijusius su SNŠKR, VTE,

sunkių infekcijų, piktybinių ligų ir mirties atvejais, nustatytais tofacitinibą vartojančių, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų populiacijoje, lemia šios klasės vaistams būdingas poveikis, taip pat įvertinti, ar tie susirūpinimą keliantys klausimai turi poveikį JAK inhibitorių naudai ir rizikos santykiui, kai jais gydomi lėtiniai uždegiminiai sutrikimai.

Įvertinęs šiuo metu turimus mechanistinių tyrimų duomenis ir žinias apie šių medžiagų saugumo charakteristiką, PRAC nusprendė, kad pagrindiniai neigiami reiškiniai, kurie buvo nustatyti taikant gydymą tofacitinibu tyrimo „ORAL Surveillance“ metu, yra JAK inhibitorių klasės vaistams būdingas poveikis. Ad hoc ekspertų grupė taip pat pritarė šiai nuomonei.

Pripažįstama, kad tai, kiek su tofacitinibu susijusius tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenis apie SNŠKR, VTE, sunkias infekcijas, piktybines ligas ir mirtingumą galima taikyti visiems pagal uždegiminių ligų gydymo indikaciją patvirtintiems JAK inhibitoriams, kai jie vartojami įvairiose tikslinėse populiacijose, taip pat priklauso nuo atitinkamų populiacijų panašumų, įskaitant nustatytą nepageidaujamų reiškinų pasireiškimą rizikos veiksnių buvimą. Apskritai, laikomasi nuomonės, kad tyrimo „ORAL Surveillance“ populiacija yra pakankamai panaši į populiacijas, kurias apima su suaugusiųjų artritu susijusios RA ir PsA indikacijos, kad būtų galima ekstrapoliuoti duomenis. Laikomasi nuomonės, kad tikslinės kitų reumatinių susirgimų ir OK populiacijos yra pakankamai panašios pagal svarbias ligų charakteristikas ir pradinis rizikos veiksnius, kad tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenis būtų galima laikyti svarbiais.

AD populiacijoje rizikos veiksnių (įskaitant amžių ir gretutines ligas) paplitimas skiriasi nuo RA populiacijos, ir tai iš esmės galima susieti su jaunesniu amžiumi ir su ligomis susijusiais skirtumais. AD sergantiems pacientams – dėl jų pagrindinės ligos – ir taip kyla didesnė gretutinių širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, palyginti su bendrąja populiacija (pvz., Ivert et al, 2019), ir tuo galima pagrįsti su RA susijusių tyrimo „ORAL Surveillance“ rezultatų ekstrapoliavimą atopiniam dermatitui. Dėl sunkios formos AA gydymo PRAC pripažino, kad šioje pacientų grupėje, palyginti su, pvz., RA sergančiais pacientais, paprastai būna mažiau nustatytų pagrindinių rimtų neigiamų reiškinų rizikos veiksnių, nes bent su šių pacientų pagrindine liga jie nėra susiję.

Vis dėlto, kaip nurodė ir ad hoc ekspertų grupė, jeigu pacientas turi rizikos veiksnių, susijusių su kuria nors iš patvirtintų indikacijų, tam pacientui kiltų tokia pati šios peržiūros procedūros metu aptariamų nustatytų neigiamų reiškinų rizika. JAK inhibitoriai vartojami pagal indikacijas, kurioms esant būtinas ilgalaikis gydymas, todėl pacientams, neturintiems jokių rizikos veiksnių, juos tenka vartoti ilgą laiką. Tad net nedidelis absoliučios rimtų nepageidaujamų reiškinų rizikos padidėjimas gali būti kliniškai reikšmingas. Ši rizika yra stebima ir bus išsamiau ištirta atliekant jau pradėtus peregistracinius vaisto saugumo tyrimus (PASS).

Todėl, kadangi šie neigiami reiškiniai laikomi šios klasės vaistams būdingu poveikiu ir kadangi šių reiškinų rizikos veiksnių gali atsirasti kuriuo nors iš JAK inhibitorių gydomų pacientų populiacijose, PRAC priėjo prie išvados, kad šie svarbūs susirūpinimą keliantys saugumo klausimai yra svarbūs visoms patvirtintoms indikacijoms, kurios apima AD ir AA sergančių pacientų populiacijas.

Šios klasės vaistams būdingo poveikio įtaka visų į peržiūros procedūrą įtrauktų JAK inhibitorių naudai ir rizikos santykiui

Šios peržiūros metu negauta jokių naujų duomenų apie JAK inhibitorių naudą. Svarbu tai, kad apskritai atrodo, jog JAK inhibitorių nauda yra kliniškai reikšminga ir tiems pacientams, kuriems nepasireiškė atsakas į gydymą NNF inhibitoriais (pagal nedermatologines indikacijas) arba į anksčiau taikytą AD gydymą sisteminio poveikio vaistais.

Kadangi iš tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenų matyti, kad sunkių neigiamų reiškinų rizika didėja didėjant vaisto dozei, rekomenduojama patikslinti visų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje) šiuo metu pateiktas dozavimo

rekomendacijas, t. y. rekomenduoti, kai taikytina, pacientams, turintiems SNŠKR, VTE arba piktybinių ligų rizikos veiksnių, taip pat 65 metų ir vyresniems pacientams skirti mažesnę vaisto dozę.

Buvo atnaujinta visų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose pateikta informacija, susijusi su specialiais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius), kad ji atitiktų „ORAL Surveillance“ tyrimo duomenimis pagrįstas dabartines rekomendacijas dėl tofacitinibo vartojimo. Šiuo metu tofacitinibą rekomenduojama skirti tik tuo atveju, jeigu nėra kitų tinkamų vaistų, vyresniems nei 65 metų pacientams, taip pat pacientams, kurie šiuo metu rūko arba praeityje rūkė, ir pacientams, kuriems nustatyta kitų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų rizikos veiksnių. Pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksnių, vaistą rekomenduojama vartoti atsargiai.

Ad hoc ekspertų grupė (AHEG) taip pat rekomendavo sugriežtinti esamą įspėjimą dėl Xeljanz, vadovaujantis įtraukimo į tyrimą „ORAL Surveillance“ kriterijais nurodant, kad šį vaistą reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatyta rizikos veiksnių ir kurie yra vyresni nei 50 metų. Vis dėlto, kaip nurodyta pirmiau, pacientams, kuriems nustatyti rizikos veiksniai yra panašūs į įtrauktus į tyrimą „ORAL Surveillance“, dabartiniuose informaciniuose dokumentuose jau pateiktas atitinkamas įspėjimas dėl tofacitinibo.

Šios peržiūros procedūros metu pateikiant rekomendacijas dėl įspėjimų, taip pat buvo rekomenduota atnaujinti kai kuriuos esamo įspėjimo dėl tofacitinibo formuluotės aspektus:

- įspėjimo dėl SNŠKR formuluotė buvo atnaujinta, nurodant, kad *praeityje diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių sistemos liga* yra rizikos veiksnys, ir tai patvirtina atlikta tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenų post hoc analizė;
- įspėjimai dėl SNŠKR ir piktybinių ligų buvo atnaujinti, nurodant, kad šie rizikos veiksniai taikytini *ilgalaikiams* rūkaliams, atsižvelgiant į tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenis, susijusius su pacientų ilgalaikiu rūkymu;
- nurodyta, kad 65 metų ir vyresniems pacientams taip pat kyla didesnė mirties dėl bet kokios priežasties rizika;
- buvo atnaujinti VTE rizikos veiksniai, iš jų sąrašo išbraukiant tuos rizikos veiksniai, kurie sutampa su piktybinių ligų ir SNŠKR rizikos veiksniais, kad įspėjimuose nebūtų prieštaraujančios informacijos, kadangi pateikiamos skirtingos rekomendacijos.

Siekdamas, visų pirma, atkreipti dėmesį į svarbiausius aspektus, į kuriuos vaistus išrašantys gydytojai turėtų atsižvelgti prieš pacientams pradėdant vartoti ir vartojant šiuos JAK inhibitorius, PRAC rekomendavo į preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių įtraukti apibrėžtą įspėjimą, jame nurodant tas pacientų grupes, kurioms JAK inhibitoriai turėtų būti skiriami tik tuo atveju, jeigu nėra kitų jiems tinkamų vaistų.

Buvo aptartas atliekant tyrimą „ORAL Surveillance“ nustatytą susirūpinimą keliančių saugumo klausimų, susijusių su visomis patvirtintomis indikacijomis ir visais JAK inhibitoriais, poveikis. PRAC pripažino tai, kad, kaip nurodė ir AHEG, tyrimo „ORAL Surveillance“ populiacija – remiantis įtraukimo į šį tyrimą kriterijais – yra didelės širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų rizikos grupei priskiriama populiacija, į kurią nebuvo įtraukti asmenys, kuriems kyla nedidelė širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų rizika. Šios širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų atžvilgiu didesnės populiacijos RA trukmės vidurkis buvo daugiau nei 10 metų (Ytterberg et al. 2022) ir galėjo daugeliu aspektų skirtis nuo ES populiacijų, kurioms indikuotinas gydymas patvirtintais JAK inhibitoriais. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad tikėtina, jog atliekant tyrimą „ORAL Surveillance“ nustatytos absoliučios rizikos dydis yra mažesnis tose populiacijose, kuriose nustatyta mažesnė pradinė rizika. Pagrindinis uždavinys – įvertinti absoliučios rizikos dydį skirtingose pacientų grupėse, kuriose nustatyta mažesnė pradinė rizika, taip pat įvertinti ligos charakteristikas, kad šią riziką būtų galima palyginti su nustatyta ir (arba) tikėtina

nauda, ir padaryti išvadas dėl proporcingų rizikos mažinimo priemonių. Atliekant šį vertinimą, kai kurias rekomendacijas galima pateikti remiantis tyrimo „ORAL Surveillance“ pogrupių duomenų post hoc analize, bet taip pat yra tam tikrų neaiškumų dėl, pvz., apibendrinto tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenų taikymo visoms populiacijoms, kurioms skirtos patvirtintos JAK inhibitorių indikacijos.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis ir į AHEG nuomonę, PRAC laikėsi nuomonės, kad, siekiant išsaugoti teigiamą naudos ir rizikos santykį, neatimant iš pacientų, kuriems kyla nedidelė nepageidaujamų reiškinių rizika, galimybės vartoti veiksmingą vaistą, reikėtų taikyti tokį metodą, kad būtų gauti kuo tikslesni duomenys ir visas dėmesys būtų sutelktas į tuos atskirus rizikos veiksnius, kuriuo nesunku nustatyti. Todėl PRAC rekomendavo į visų patvirtintų JAK inhibitorių preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių įtraukti įspėjimus, skirtus pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, kad vaistus skiriantiems gydytojams būtų paprasčiau įvertinti naudos ir rizikos santykį kiekvieno paciento atveju.

Visų vaistinių preparatų atžvilgiu PRAC taip pat rekomendavo atnaujinti pagrindinę esamos mokomosios medžiagos informaciją, atsižvelgiant į rizikos mažinimo priemones, kurios rekomenduotos šios procedūros metu, taip pat atnaujinti informaciją apie šiuo metu atliekamus poregistracinius vaisto saugumo tyrimus (PASS), kuriuos buvo nurodyta atlikti tam, kad būtų galima vykdyti nustatytų naujų rizikos aspektų stebėseną, bei atnaujinti informaciją apie šiuo metu atliekamus vaisto vartojimo tyrimus (DUS) arba įgyvendinti naują DUS, jeigu toks tyrimas šiuo metu neatliekamas, siekiant įvertinti iš naujo rekomenduotų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą. PRAC susipažino su AHEG rekomendacija apsvarstyti galimybę įgyvendinti papildomus farmakologinio budrumo veiksmus. Vis dėlto, PRAC laikėsi nuomonės, kad tokia papildoma veikla nebūtina, nes šiuo metu atliekami keli minėtų penkių JAK inhibitorių poregistraciniai saugumo tyrimai. PRAC sutarė, kad sveikatos priežiūros specialistams turėtų būti išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant informuoti juos apie rekomenduojamas rizikos mažinimo priemones.

Atskirų į peržiūros procedūrą įtrauktų JAK inhibitorių naudos ir rizikos santykis

Cibinqo (abrocitinibas)

Cibinqo buvo neseniai patvirtintas pagal AD gydymo indikaciją. Dėl abrocitinibo naudos pažymėtina, kad tiek monoterapijos, tiek vaistų derinių poveikio tyrimais įrodyta, jog šis vaistas yra veiksmingas gydant **AD**. Poveikis pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas sisteminio poveikio imunosupresantais, atitiko bendros tyrimo populiacijos rezultatus. Daugumai pacientų ilgą laiką pavyko išvengti AD paūmėjimo taikant indukcinio ir palaikomojo gydymo režimą. Šiuo metu patvirtintas vaistinis preparatas dauguma atvejų vartojamas tokiomis dozėmis: taikant indukcinį gydymą, vartojama po 200 mg QD, siekiant kuo greičiau suvaldyti ligą, tada taikomas palaikomasis gydymas, vaisto dozė sumažinus iki mažiausios veiksmingos dozės. 65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinė dozė – 100 mg kartą per parą, o preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyriuose nurodytos kitos pacientų grupės, kurioms gali būti naudinga vartoti pradinę 100 mg dozę.

Kalbant apie nustatytą riziką, pažymėtina, kad turima nedaug ilgalaikių saugumo tyrimų duomenų. Vis dėlto, tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją, jau yra įtraukti į nedažnų nepageidaujamų reakcijų sąrašą. Juostinė pūslelinė, įskaitant akių juostinę pūslelinę (dažna), ir pneumonija (nedažna) taip pat jau įtrauktos į nepageidaujamų reakcijų sąrašą. Nors šiuo metu turimi duomenys apie SNŠKR dar nepakankamai brandūs, kad būtų galima padaryti galutinę išvadą, iš atliekamų tyrimų duomenų ryškėja, kad šie nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo dozės dydžio ir kad palyginamojoje atšakoje nustatoma mažiau tokių nepageidaujamų reiškinų atvejų.

Atsižvelgiant į tyrimo „ORAL Surveillance“ rezultatus, iš kurių matyti, kad padidėjusi kai kurių sunkių neigiamų reiškinų rizika išryškėjo tik po daugiau kaip 2 gydymo metų, kyla tam tikrų abejonių dėl ilgalaikio abrocitinibo saugumo. Vis dėlto, kadangi šio tyrimo rezultatai laikomi svarbiais visoms į šią kreipimosi procedūrą įtrauktoms medžiagoms, laikomasi nuomonės, kad nustatyti pagrindiniai gydymo rezultatų rodikliai kelia susirūpinimą ir dėl abrocitinibo saugumo. Todėl PRAC rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad į visų JAK inhibitorių klasei priskiriamų vaistų informacinius dokumentus būtų įtraukti atitinkami įspėjimai. Šios procedūros metu peržiūrėjus su abrocitinibu susijusius duomenis, taip pat buvo pakoreguoti įspėjimai dėl piktybinių ligų ir VTE (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius).

Be to, kadangi, remiantis tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenimis, sunkių neigiamų reiškinų – SNŠKR, VTE ir piktybinių ligų – rizika didėja didėjant vaisto dozei, PRAC rekomendavo atnaujinti informaciją apie vaisto dozavimą (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius), nurodant, kad rekomenduojama pradinė dozė pacientams, kuriems kyla didesnė VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, yra 100 mg, ir pateikiant rekomendaciją apsvarstyti galimybę 200 mg dozę skirti tiems pacientams, kuriems būtų naudingiausia didesnė vaisto dozė, t. y. pacientams, kurie sunkiai serga, bet kuriems nekyla didesnė SNŠKR, VTE ir piktybinių ligų rizika, arba pacientams, kurių atsakas į gydymą 100 mg doze yra nepakankamas. Suvaldžius ligą, vaisto dozę reikėtų sumažinti iki 100 mg kartą per parą. Be to, PRAC rekomendavo 65 metų ir vyresniems pacientams skirti 100 mg kartą per parą dozę.

Jyseleca (filgotinibas)

Kalbant apie įrodytą filgotinibo naudą, pažymėtina, kad turimi duomenys patvirtina, jog filgotinibas yra veiksmingas vaistas nuo **RA** ir **OK**. Be to, visi registruotojo pateikti duomenys patvirtina, kad RA arba OK sergantiems pacientams, kuriems nepasireiškė atsakas į gydymą NNF inhibitoriumi, vis tiek būtų naudinga vartoti filgotinibą. Šiuo metu rekomenduojama Jyseleca dozė yra 200 mg kartą per parą; 75 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra 100 mg.

Apskritai, pagrindiniai tyrimo „ORAL Surveillance“ metu nustatyti neigiami reiškiniai ir, palyginti su NNF inhibitoriumi, didesnė VTE, SNŠKR, rimtų infekcijų ir piktybinių ligų rizika vartojant tofacitinibą yra laikomi visiems pagal patvirtintas indikacijas vartojamiems JAK inhibitoriams svarbiu šios klasės vaistams būdingu poveikiu, todėl preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius atnaujinamas, kad jį būtų įtraukti atitinkami įspėjimai dėl šios klasės vaistams būdingo poveikio. Be to, šios procedūros metu peržiūrėjus su filgotinibu susijusius duomenis, atnaujintas preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrius, į nepageidaujamų reakcijų sąrašą įtraukiant sepsį (dažnis – „nedažna“).

Kadangi, remiantis tyrimo „ORAL Surveillance“ tyrimo duomenimis, SNŠKR, VTE ir piktybinių ligų rizika didėja didėjant vaisto dozei, PRAC rekomendavo, gydant RA ir taikant palaikomąjį OK gydymą, pacientams, kuriems kyla didesnė VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, taip pat 65 metų ir vyresniems pacientams skirti 100 mg kartą per parą dozę. Jeigu tokios dozės nepakanka ligai suvaldyti, vaisto dozę galima padidinti iki 200 mg kartą per parą. Taikant ilgalaikį gydymą, reikėtų vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Olumiant (baricitinibas)

Kalbant apie įrodytą baricitinibo naudą, pažymėtina, kad turimi duomenys patvirtina, jog pagal patvirtintas indikacijas vartojamas baricitinibas yra veiksmingas vaistas.

Remiantis klinikiniais tyrimais nuspręsta, kad, gydant **AD**, baricitinibo naudos ir rizikos santykis pacientų, kurie prieš taikant gydymą baricitinibu buvo gydomi sisteminio poveikio vaistais (ciklosporinu), populiacijoje yra teigiamas. Tuo metu, kai buvo pateikta paraiška dėl baricitinibo, antras patvirtintas sisteminio poveikio vaistas buvo dupilumabas. Tiesioginio palyginimo tyrimų su ciklosporinu ir dupilumabu neatlikta. Kalbant apie veiksmingumą gydant AD sergančius pacientus, kuriems prieš taikant gydymą baricitinibu buvo taikomas sisteminio poveikio vaistais, pažymėtina, kad į tyrimų programą buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems gali būti taikomas gydymas sisteminio poveikio vaistais. Anksčiau gydymas buvo taikytas 51 proc. pacientų, kurie įtraukti į visų baricitinibo poveikio gydant AD tyrimų duomenų rinkinį, ir vienas tyrimas buvo atliktas su pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti ciklosporinu. Atliekant šį tyrimą, po 16 savaičių 75 proc. pagerėjimą pagal EASI (angl. Eczema Area and Severity Index) skalę pasiekusių pacientų dalis buvo reikšmingai didesnė nei placebo grupėje, ir antriniai gydymo rezultatų rodikliai patvirtino šiuos rezultatus. Poveikis išliko ne mažiau kaip 52 savaites.

Kalbant apie **AA**, atlikus du pagrindinius tyrimus su 1 200 sunkia alopecia areata sergančių suaugusiųjų nustatyta, kad, palyginti su placebo, baricitinibas yra veiksmingas siekiant sumažinti plaukų slinkimą. Atliekant šiuos tyrimus, po 36 gydymo savaičių galvos plaukų slinkimas sumažėjo nuo 50 proc. iki mažiau nei 20 proc. 34 proc. dalyvių, vartojusių 4 mg baricitinibo, ir 20 proc. dalyvių, vartojusių 2 mg baricitinibo, palyginti su 4 proc. placebo vartojusių dalyvių.

Šiuo metu pagrindinis baricitinibo ir NNF inhibitoriaus saugumo palyginimo duomenų šaltinis yra su sergančiaisiais **RA** atliktas stebimasis tyrimas Nr. B023, iš kurio duomenų matyti, kad, palyginti su NNF inhibitoriumi, vartojant baricitinibą kyla didesnė SNŠKR (atvejų skaičių santykis (angl. incidence rate ratio, IRR) – 0,92; 1,27–2,91) ir VTE (IRR – 1.34; 0,84–2,14) rizika. Tokia didesnė VTE rizika taip pat nustatyta atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu baricitinibas buvo tiesiogiai lyginamas su NNF inhibitoriumi. VTE jau žinoma, kaip baricitinibo sukeliama nepageidaujama reakcija, ir yra įtraukta į preparato informacinius dokumentus. Be to, atrodo, kad tofacitinibo grupėje nustatyta padidėjusi SNŠKR ir VTE rizika nustatyta ir baricitinibo grupėje, todėl, atsižvelgiant į numanomą JAK inhibitorių klasės vaistams būdingą poveikį, pagrindiniai tyrimo „ORAL Surveillance“ metu nustatyti neigiami reiškiniai laikomi svarbiais ir baricitinibui. Galiausiai, esama duomenų, iš kurių matyti, kad baricitinibas turi kliniškai reikšmingą poveikį ir tiems pacientams, kurių atsakas į anksčiau taikytą gydymą adalimumabu (NNF inhibitoriumi) buvo nepakankamas.

Apskritai, pagrindiniai tyrimo „ORAL Surveillance“ metu nustatyti neigiami reiškiniai (palyginti su NNF inhibitoriumi, padidėjusi VTE, SNŠKR, rimtų infekcijų ir piktybinių ligų (išskyrus nemetastazinį odos vėžį, NMOV) rizika vartojant tofacitinibą) laikomi visiems JAK inhibitoriams būdingu šios klasės vaistų poveikiu. Be to, iš turimų klinikinių tyrimų duomenų apie baricitinibą matyti, kad kai kurie svarbūs nepageidaujami reiškiniai taip pat dažniau pasireiškia vartojant baricitinibą. Todėl PRAC rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad į visų JAK inhibitorių klasei priskiriamų vaistų informacinius dokumentus būtų įtraukti atitinkamai įspėjimai, ir jie būtų taikomi visoms baricitinibo indikacijoms, įskaitant AA indikaciją.

Kadangi iš tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenų matyti, kad sunkių neigiamų reiškinų – SNŠKR, VTE ir piktybinių ligų – rizika didėja didėjant vaisto dozei, dabartinė rekomendacija ≥ 75 metų pacientams skirti 2 mg dozę atnaujinama, nurodant, kad 65 metų ir vyresniems pacientams ir pacientams, kuriems kyla didesnė SNŠKR, VTE ir piktybinių ligų rizika, rekomenduojama skirti mažesnę dozę – 2 mg kartą per parą. Jei atsakas nepakankamas, galima skirti 4 mg dozę kartą per parą.

Rinvoq (upadacitinibas)

Šios procedūros metu nuspręsta, kad bendra gydymo upadacitinibu nauda nepasikeitė, todėl atitinka patvirtintos preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje pateiktus veiksmingumo duomenis. Registruotojo pateikti duomenys patvirtina, kad upadacitinibas taip pat yra naudingas RA, PsA ir AS sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nepasireiškė atsakas į gydymą NNF inhibitoriais.

Dėl **AD** pažymėtina, kad upadacitinibo veiksmingumas yra kliniškai reikšmingas, pasireiškia per trumpą laiką, be to, jis vartojamas per burną. Ilgalais upadacitinibo saugumas dar neištirtas, ir tai yra dar vienas abejonių keliantis aspektas.

Pagal neseniai patvirtintas, t. y. OK ir nr-ašSpA, indikacijas vartojamo upadacitinibo saugumo charakteristikos ir susirūpinimą keliantys klausimai dėl naudos ir rizikos santykio yra tokie patys, kaip ir kitų patvirtintų indikacijų atveju.

Kaip nuspręsta šios peržiūros procedūros metu, remiantis tyrimo „ORAL Surveillance“ duomenimis nustatyti pagrindiniai neigiami reiškiniai laikomi visiems JAK inhibitoriams būdingu šios klasės vaistų poveikiu. Be to, turimi klinikinių tyrimų duomenys apie upadacitinibą taip pat patvirtina, kad tai yra pagrindiniai susirūpinimą keliantys saugumo klausimai. Todėl PRAC rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad į visų JAK inhibitorių klasei priskiriamų vaistų informacinius dokumentus būtų įtraukti atitinkami įspėjimai. Peržiūrėjus su upadacitinibu susijusius duomenis, taip pat pakoreguotos preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyriuose pateiktos informacijos formuluotės, į nepageidaujamų reakcijų sąrašą įtraukiant sepsį (dažnis – „nedažna“) ir NMOV (dažnis – „dažna“).

Atsižvelgdamas į tai, kad tyrimo „ORAL Surveillance“ metu nustatyti neigiami reiškiniai – SNŠKR, VTE ir piktybinių ligų atvejai – kurie laikomi svarbiais JAK inhibitorių klasės vaistams, priklauso nuo vaisto dozės, PRAC rekomendavo atnaujinti informaciją apie Rinvoq dozavimą (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius), nurodant, kad, gydant AD ir taikant palaikomąjį OK gydymą, pacientams, kuriems nustatyta VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizikos veiksniai, šį vaistą rekomenduojama vartoti po 15 mg kartą per parą. Galimybę skirti 30 mg kartą per parą dozę galima apsvarstyti tiems pacientams, kuriems naudingiausia būtų didesnė vaisto dozė, t. y. sunkiai sergantiems pacientams, kuriems nekyla didesnė VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, arba tiems pacientams, kurių atsakas į gydymą 15 mg doze buvo nepakankamas. Abiem atvejais taikant palaikomąjį gydymą, taip pat rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Xeljanz (tofacitinibas)

Kalbant apie įrodytą tofacitinibo naudą, pažymėtina, kad turimi duomenys patvirtina, jog pagal patvirtintas indikacijas vartojamas tofacitinibas yra veiksmingas vaistas. Registruotojas dabar taip pat pateikė duomenų, patvirtinančių tofacitinibo veiksmingumą gydant NNF inhibitoriumi anksčiau gydytus pacientus.

Iš galutinių tyrimo „ORAL Surveillance“ (A3921133) rezultatų matyti, kad, palyginti su NNF inhibitoriumi gydomų pacientų grupe, tofacitinibą vartojančių pacientų grupėje nustatoma daugiau sunkių neigiamų reiškinių, kurie žinomi kaip nepageidaujamos reakcijos į tofacitinibą, įskaitant SNŠKR, MI, VTE, piktybines ligas, mirtį, NMOV ir rimtas infekcijas, ir toks padidėjimas nustatytas vartojant abi patvirtintas tofacitinibo dozes (t. y. 5 mg BID ir 10 mg BID). Nustatyta, kad kai kurių neigiamų reiškinių atvejų skaičius priklauso nuo vaisto dozės, t. y. vartojant tofacitinibą po 10 mg BID, mirties dėl bet kokios priežasties, tromboembolinių reiškinių ir rimtų infekcijų rizika yra didesnė, nei vartojant tofacitinibą po 5 mg BID ir NNF inhibitorių.

Tofacitinibo preparato charakteristikų santrauka atnaujinama, į jos 4.8 ir 5.1 skyrius įtraukiant galutinius „ORAL Surveillance“ tyrimo rezultatus.

Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje pateiktas įspėjimas dėl VTE, piktybinių ligų ir SNŠKR atnaujinamas taip, kaip nurodyta pirmiau.

Taip pat PRAC rekomendavo atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje pateiktą rekomendaciją dėl vaisto dozavimo, susijusią su palaikomąja 10 mg BID doze OK sergantiems pacientams, kad ji būtų suderinta su preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje pateiktais įspėjimais dėl SNŠKR ir piktybinių ligų.

Apskritai, PRAC priėjo prie išvados, kad Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ir Xeljanz naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti atitinkami preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos PRAC rekomenduotos rizikos mažinimo priemonės.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl JAK inhibitorių, kuriais gydomi uždegiminiai sutrikimai. Su šia procedūra susiję preparatai – Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ir Xeljanz;
- PRAC apsvarstė visus kreipimosi procedūros metu pateiktus duomenis, susijusius su sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių (SNŠKR), venų tromboembolijos (VTE), piktybinių ligų, rimtų infekcijų ir mirties dėl bet kokios priežasties rizika. Be kita ko, apsvarstyti registruotojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateikti atsakymai, taip pat ad hoc ekspertų grupės posėdžio rezultatai;
- PRAC priėjo prie išvados, kad, remiantis šiuo metu turimais duomenimis, tyrimo „ORAL Surveillance“ metu vartojant tofacitinibą nustatyta, palyginti su NNF inhibitoriais, didesnė SNŠKR, VTE, piktybinių ligų, rimtų infekcijų ir mirties dėl bet kokios priežasties rizika, yra JAK inhibitorių klasės vaistams būdingas poveikis. PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad šie neigiami reiškiniai, nustatyti gydant reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, aktualūs visų patvirtintų JAK inhibitorių, kuriais gydomi lėtiniai uždegiminiai sutrikimai, indikacijų atveju. Vis dėlto absoliučios rizikos padidėjimo dydis priklauso nuo foninės rizikos atitinkamose populiacijose;

- siekdamas sumažinti šią riziką, PRAC rekomendavo į visų su šia peržiūros procedūra susijusių JAK inhibitorių preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimus, kad šie preparatai turėtų būti skiriami tik tiems 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie buvo arba yra ilgalaikiai rūkaliai, kuriems praeityje buvo diagnozuota aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių sistemos liga arba kiti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos veiksniai ar kiti piktybinių ligų rizikos veiksniai (pvz., šiuo metu yra arba praeityje buvo diagnozuota piktybinė liga), jeigu nėra kitų jiems tinkamų vaistų. Pacientams, kuriems nustatyta kitų nei pirmiau nurodyta VTE rizikos veiksnių, vaistą rekomenduojama vartoti atsargiai;
- PRAC rekomendavo peržiūrėti dabartines rekomendacijas dėl vaisto dozavimo ir sumažinti rekomenduojamą vaisto dozę tam tikrų grupių pacientams, kuriems nustatyta rizikos veiksnių, nes nustatyta, kad SNŠKR, VTE, piktybinių navikų, rimtų infekcijų ir mirties dėl bet kokios priežasties atvejų skaičiai priklauso nuo vaisto dozės;
 - dėl Cibinqo – pacientams, kuriems kyla didesnė VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę vaisto dozę, esant galimybei padidinti vaisto dozę, jeigu pasireiškia nepakankamas atsakas į gydymą. Mažesnę dozę rekomenduojama skirti 65 metų ir vyresniems pacientams;
 - dėl Jyseleca – gydant RA ir taikant palaikomąjį OK gydymą, pacientams, kuriems kyla didesnė VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, taip pat 65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama skirti mažesnę Jyseleca dozę, esant galimybei padidinti vaisto dozę, jeigu pasireiškia nepakankamas atsakas į gydymą;
 - Gydant Olumiant, pacientams, kuriems yra padidėjusi VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, 65 metų ir vyresniems pacientams ir pacientams, kuriems praeityje buvo diagnozuotos lėtinės ir pasikartojančios infekcijos, rekomenduojama skirti mažesnę šio vaisto dozę, o pasireiškus nepakankamam atsakui į gydymą, dozę galima didinti.
 - dėl Rinvoq – gydant AD ir taikant palaikomąjį OK gydymą, pacientams, kuriems kyla didesnė VTE, SNŠKR ir piktybinių ligų rizika, taip pat 65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama skirti mažesnę vaisto dozę, esant galimybei padidinti vaisto dozę, jeigu pasireiškia nepakankamas atsakas į gydymą;
 - dėl Xeljanz – gydant opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų ir piktybinių ligų rizikos veiksniai, neberekomenduojama skirti didelės vaisto dozės, nebent nėra kitų jiems tinkamų vaistų;
- remdamasis pateiktais klinikiniais duomenimis, PRAC rekomendavo į Jyseleca ir Rinvoq informacinius dokumentus įtraukti naujas nepageidaujamas reakcijas: į Jyseleca – sepsį (dažnis – „nedažna“), o į Rinvoq – sepsį (dažnis – „nedažna“) ir nepiktybinį odos naviką (dažnis – „dažna“);
- PRAC rekomendavo atitinkamai atnaujinti pagrindinę mokomosios medžiagos informaciją;
- PRAC rekomendavo atitinkamai atnaujinti rizikos valdymo planus, įskaitant juose pateiktą informaciją apie vaistų vartojimo tyrimus;
- PRAC taip pat sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir dėl jo išplatavimo terminų.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq ir Xeljanz naudos ir rizikos santykis

- yra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos kitos pirmiau aptartos rizikos mažinimo priemonės.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.