

Anhang
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 28. Januar 2022 ersuchte die Europäische Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Agentur um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq und Xeljanz aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Dieses Risikobewertungsverfahren betrifft Januskinase-Inhibitoren (JAKis), die für entzündliche Erkrankungen zugelassen sind:

- Xeljanz (Tofacitinib): rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA), ankylosierende Spondylitis (AS), Colitis ulcerosa (CU) und juvenile idiopathische Arthritis (JIA).
- Olumiant (Baricitinib): RA, Alopecia areata (AA) und atopische Dermatitis (AD)
- Cibinqo (Abrocitinib): AD
- Jyseleca (Filgotinib): RA und CU
- Rinvoq (Upadacitinib): RA, PsA, AS, nichtradiographische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA), CU und AD

Diese Arzneimittel hemmen verschiedene JAK-Isoformen, wodurch die Signalübertragung von Interleukinen und Interferonen abgeschwächt wird, was zu einer Modulation der Immun- und Entzündungsreaktion führt.

Der Hintergrund dieses Risikobewertungsverfahrens basiert auf Daten aus der Überwachungsstudie ORAL A3921133. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Phase-IIIb/IV-Studie, in der die Sicherheit von zwei Dosen Tofacitinib (5 mg und 10 mg b.i.d.) im Vergleich zu TNFi untersucht wird. Die Studie ist eine Auflage nach der Markteinführung zur Beurteilung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten ab 50 Jahren mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor mit mittelschwerer oder schwerer aktiver RA.

Zwischenergebnisse aus der ORAL-Überwachungsstudie wurden 2019 in einem Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 20 (EMA/H/A-20/1485) bewertet, und eine vorläufige Analyse der Endergebnisse wurde in das Signalverfahren (EPITT 19382) aufgenommen, das im Juni 2021 abgeschlossen wurde. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass Tofacitinib mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert ist und dass ein potenzielles Risiko in Bezug auf eine erhöhte Mortalität besteht. Dies war zum Teil auf eine höhere Sterblichkeitsrate aufgrund schwerwiegender Infektionen bei Tofacitinib zurückzuführen und insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren zu beobachten. Darüber hinaus gab es im Zusammenhang mit Tofacitinib im Vergleich zu TNFi eine erhöhte Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) und ein höheres Risiko für maligne Erkrankungen. Die Produktinformation für Tofacitinib, jedoch nicht für die anderen JAKis, wurde entsprechend aktualisiert.

Die endgültigen Ergebnisse der abgeschlossenen ORAL-Überwachungsstudie bestätigten die in der vorläufigen Analyse beobachteten Ergebnisse. Mit den anderen JAKis wurden keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, um die relevanten Sicherheitsbedenken spezifisch zu bewerten. Es wurden allerdings vorläufige Ergebnisse zu Baricitinib aus der Beobachtungsstudie I4V-MC-B023 (B023) vorgelegt, die eine erhöhte Rate von MACE und VTE unter Baricitinib im Vergleich zu TNFi bei RA-Patienten zeigten. Daher wurde eine Risikobewertung zur Sicherheit eingeleitet, um zu beurteilen, ob es sich bei den Sicherheitsbedenken in Bezug auf MACE, VTE, schwerwiegende Infektionen, maligne

Erkrankungen und Mortalität, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, um einen Klasseneffekt handelt, und um dessen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der JAKis zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen zu beurteilen.

Nach Beurteilung der derzeit verfügbaren Daten zum Wirkmechanismus und des aktuellen Kenntnisstands über die Sicherheitsprofile dieser Stoffe stuft der PRAC die wichtigsten Sicherheitsereignisse, die während der Behandlung mit Tofacitinib in der ORAL-Überwachungsstudie beobachtet wurden, als allgemeine JAKi-Klasseneffekte ein. Die Ad-hoc-Expertengruppe vertritt dieselbe Ansicht.

Es wird eingeräumt, dass das Ausmaß, in dem die Daten aus der Tofacitinib-ORAL-Überwachungsstudie zu MACE, VTE, schwerwiegenden Infektionen, malignen Erkrankungen und Mortalität auf alle JAKis anwendbar sind, die zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen zugelassen sind, auch von den Ähnlichkeiten der jeweiligen Populationen abhängt, einschließlich des Vorhandenseins von Risikofaktoren für das Auftreten der beobachteten unerwünschten Ereignisse. Insgesamt wird die Studienpopulation der ORAL-Überwachungsstudie als ausreichend ähnlich zu den Populationen angesehen, die von den Arthritis-Indikationen RA und PsA bei Erwachsenen abgedeckt sind, um eine Extrapolation der Daten zu ermöglichen. Die Zielpopulationen der anderen rheumatischen Erkrankungen und CU werden im Hinblick auf wichtige Krankheitsmerkmale und Baseline-Risikofaktoren als ausreichend ähnlich angesehen, sodass die Daten aus der ORAL-Überwachungsstudie relevant sind.

Bei der AD-Population unterscheidet sich die Prävalenz von Risikofaktoren (einschließlich Alter und Begleiterkrankungen) gegenüber der bei einer RA-Population, was hauptsächlich auf das geringere Alter und krankheitsspezifische Unterschiede zurückzuführen ist. Patienten mit AD sind bereits aufgrund ihrer Grunderkrankung einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (z. B. Ivert et al., 2019) ausgesetzt, was für eine Extrapolation der Befunde bei RA in der ORAL-Überwachungsstudie auf AD spricht. Hinsichtlich der Behandlung von schwerer AA räumte der PRAC ein, dass diese Patientengruppe im Allgemeinen weniger Risikofaktoren für die wichtigsten schwerwiegenden Sicherheitsergebnisse aufweist als z. B. Patienten mit RA, da diese zumindest nicht mit der zugrunde liegenden Erkrankung assoziiert sind.

Wie auch von der Ad-hoc-Expertengruppe hervorgehoben wurde, wäre ein Patient mit Risikofaktoren in einer der zugelassenen Indikationen hinsichtlich der Sicherheitsergebnisse, die im Mittelpunkt dieser Überprüfung stehen, gleichermaßen gefährdet. JAKis werden für Indikationen angewendet, die eine Langzeitbehandlung erfordern, wobei Patienten ohne Risikofaktoren über einen längeren Zeitraum exponiert sein können. Daher kann selbst ein geringer Anstieg des absoluten Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse klinisch relevant sein. Diese Risiken werden überwacht und in laufenden Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Studies, PASSes) weiter charakterisiert.

Da die sicherheitsrelevanten Ereignisse als Klasseneffekte betrachtet werden und die Risikofaktoren für diese Ereignisse in Populationen auftreten können, die mit einem der JAKis behandelt werden, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass diese wichtigen Sicherheitsbedenken für alle zugelassenen Indikationen, einschließlich der AD- und AA-Populationen, relevant sind.

Auswirkungen von Klasseneffekten auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller überprüften JAKis

In Bezug auf den Nutzen der JAKis haben sich im Rahmen dieser Überprüfung keine neuen Daten ergeben. Wichtig ist, dass der Nutzen dieser Arzneimittel im Allgemeinen auch für Patienten, die auf Anti-TNF (in den nicht dermatologischen Indikationen) nicht ansprechen, bzw. für Patienten, die zuvor eine systemische AD-Behandlung erhalten haben, klinisch relevant erscheint.

Da die Daten aus der ORAL-Überwachungsstudie nahe legen, dass die Risiken für die wichtigsten Sicherheitsbedenken mit der Dosis steigen, wird empfohlen, die aktuelle Dosierungsempfehlung (Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für alle Arzneimittel zu überarbeiten, um die Dosis bei Patienten mit Risikofaktoren für MACE, VTE oder maligne Erkrankungen und bei Patienten ab 65 Jahren gegebenenfalls zu senken.

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wurden für alle Arzneimittel aktualisiert, um sie mit den aktuellen Empfehlungen für die Anwendung von Tofacitinib auf der Grundlage der ORAL-Überwachungsstudie in Einklang zu bringen. Derzeit wird empfohlen, Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur dann anzuwenden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE wird eine vorsichtige Anwendung empfohlen.

Die Ad-hoc-Expertengruppe (AHEG) empfahl außerdem, den bestehenden Warnhinweis von Xeljanz stärker zu formulieren und anzugeben, dass das Arzneimittel in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien für die ORAL-Überwachungsstudie bei Patienten mit Risikofaktoren und Patienten über 50 Jahren mit Vorsicht angewendet werden sollte. Allerdings werden Patienten mit ähnlichen Risikofaktoren wie diejenigen, die in die ORAL-Überwachungsstudie aufgenommen wurden, bereits durch den bestehenden Warnhinweis für Tofacitinib angesprochen, wie oben beschrieben.

Die während dieser Überprüfung empfohlenen Warnhinweise umfassten weiterhin einige Aktualisierungen des bestehenden Warnhinweises für Tofacitinib:

- Die Warnung hinsichtlich MACE wird aktualisiert und schließt nun, gestützt auf eine Post-hoc-Analyse der ORAL-Überwachungsstudie, eine *anamnestisch bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung* als Risikofaktor ein.
- Die Warnhinweise zu MACE und malignen Erkrankungen wurden aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass die Risikofaktoren entsprechend der langen Dauer des Rauchens bei Patienten in der ORAL-Überwachungsstudie für Langzeitraucher gelten.
- Die Gesamtmortalität ist ein zusätzliches Risiko für Patienten ab 65 Jahren.
- Die Risikofaktoren für VTE wurden aktualisiert, um diejenigen auszuschließen, die sich mit malignen Erkrankungen und MACE überschneiden, um eine Diskrepanz der Informationen in den Warnhinweisen zu vermeiden, da verschiedene Empfehlungen erteilt wurden.

Um insbesondere die wichtigsten Überlegungen für verschreibende Ärzte vor und während der Anwendung dieser JAKis hervorzuheben, empfahl der PRAC, in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einen mit einem Kasten versehenen Warnhinweis („Boxed Warning“) aufzunehmen, um die Gruppen von Patienten anzugeben, bei denen JAKis nur angewendet werden sollten, wenn keine anderen Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Es wurden die Auswirkungen der Sicherheitsbedenken, die in der ORAL-Überwachungsstudie in allen zugelassenen Indikationen für alle überprüften JAKis identifiziert wurden, berücksichtigt. Der PRAC erkannte die Tatsache an, dass, wie auch von der AHEG dargelegt, die Population der ORAL-Überwachungsstudie eine Population mit hohem kardiovaskulärem (KV-)Risiko darstellt und basierend auf den Einschlusskriterien keine Personen mit niedrigem KV-Risiko umfasste. Bei dieser in Bezug auf das KV-Risiko selektierten Population betrug die mittlere Dauer der RA-Erkrankung mehr als 10 Jahre (Ytterberg et al. 2022), wodurch sie sich in vielerlei Hinsicht von den EU-Zielpopulationen der zugelassenen JAKis-Indikationen unterscheiden könnte. Der PRAC stellte außerdem fest, dass das Ausmaß der absoluten Risiken, die in der ORAL-Überwachungsstudie beobachtet wurden, wahrscheinlich bei Populationen mit einem geringeren Grundrisiko niedriger ist. Die größte

Herausforderung besteht darin, das Ausmaß der absoluten Risiken in verschiedenen Patientengruppen mit geringerem Grundrisiko und die Krankheitsmerkmale einzuschätzen, um diese Risiken gegenüber dem beobachteten/erwarteten Nutzen abzuwägen und verhältnismäßige Maßnahmen zur Risikominderung zu beschließen. Für diese Bewertung können einige Empfehlungen aus der Post-hoc-Analyse von Untergruppen in der ORAL-Überwachungsstudie abgeleitet werden, es bestehen jedoch auch Unsicherheiten, die sich z. B. aus dem Grad der Übertragbarkeit der Daten aus der ORAL-Überwachungsstudie auf alle Populationen ergeben, für die die zugelassenen JAKi-Indikationen gelten.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten und der Ansicht der AHEG war der PRAC der Auffassung, dass ein Ansatz, bei dem das Ziel auf mehr Präzision und der Schwerpunkt auf leicht identifizierbaren individuellen Risikofaktoren liegt, anstatt die Anwendung in den jeweiligen Zielpopulationen einzuschränken, die bevorzugte Option ist, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis beizubehalten, ohne Patienten mit einem geringen Risiko für unerwünschte Ereignisse eine wirksame Behandlungsoption vorzuenthalten. Daher empfahl der PRAC, Warnhinweise für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) *aller* zugelassenen JAKis aufzunehmen, um die verschreibenden Ärzte bei der Beurteilung des Nutzens und der Risiken bei den einzelnen Patienten zu unterstützen.

Für alle Arzneimittel empfahl der PRAC außerdem Aktualisierungen der Kernelemente der bestehenden Schulungsmaterialien im Einklang mit den im Rahmen dieses Verfahrens empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung, Aktualisierungen der bestehenden PASSes zur Überwachung der ermittelten neuen Risiken und die Aktualisierung der bestehenden Studien zur Arzneimittelanwendung (Drug Utilisation Studies, DUS) oder die Implementierung neuer DUS, falls keine vorhanden sind, um die Wirksamkeit der neu empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten. Der PRAC nahm die Empfehlung der AHEG zur Kenntnis, zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten in Erwägung zu ziehen, hielt solche zusätzlichen Aktivitäten jedoch nicht für erforderlich, da bereits eine Reihe von PASSes für die 5 JAKis laufen. Der PRAC kam überein, dass ein Rote-Hand-Brief an die Angehörigen der Heilberufe verteilt werden sollte, um über die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung zu informieren.

Nutzen-Risiko-Verhältnis einzelner überprüfter JAKis

Cibinqo (Abrocitinib)

Cibinqo wurde vor Kurzem für die Behandlung von AD zugelassen. Im Hinblick auf den Nutzen hat sich Abrocitinib bei der Behandlung von **AD** sowohl in Monotherapie- als auch in Kombinationsstudien als wirksam erwiesen. Die Wirkungen bei Patienten, die zuvor eine systemische immunsupprimierende Behandlung erhalten hatten, stimmten mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation überein. Bei den meisten Patienten wurde mit dem Induktions-Erhaltungsregime eine langfristige Prävention eines Wiederaufflammens der AD erreicht. Das Arzneimittel ist derzeit in einer Dosierung von 200 mg einmal täglich als Induktionstherapie zugelassen, mit dem Ziel, schnell eine Krankheitskontrolle zu erreichen und anschließend die Dosis für die Erhaltungstherapie bei den meisten Patienten auf die niedrigste wirksame Dosis zu reduzieren. Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren wird eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich empfohlen. Was andere Patientengruppen anbelangt, die von einer Anfangsdosis von 100 mg profitieren können, wird auf die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verwiesen.

In Bezug auf die festgestellten Risiken sind die verfügbaren Daten zur Langzeitsicherheit begrenzt. Nichtsdestotrotz sind thromboembolische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie, bereits als gelegentliche UAW aufgeführt. Darüber hinaus sind Herpes zoster, einschließlich ophthalmischer Zoster (häufig), und Pneumonie (gelegentlich) bereits als UAW aufgeführt. Was MACE betrifft, sind die derzeit verfügbaren Daten zwar noch nicht ausreichend für eine endgültige Schlussfolgerung, es besteht jedoch ein Trend für eine Dosisabhängigkeit und ein häufigeres Auftreten als im Vergleichsarm in den Studien.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ORAL-Überwachungsstudie, die zeigen, dass erhöhte Risiken in Bezug auf einige der wichtigsten Sicherheitsbedenken erst nach mehr als 2 Jahren Behandlung sichtbar wurden, bestehen Unsicherheiten bezüglich der Langzeitsicherheit von Abrocitinib. Da die Ergebnisse aus dieser Studie jedoch für alle von diesem Risikobewertungsverfahren abgedeckten Arzneimittel als relevant erachtet werden, gelten die wichtigsten Ergebnisse auch als sicherheitsrelevant für Abrocitinib. Daher empfahl der PRAC Aktualisierungen der Produktinformation, um Warnhinweise in der gesamten Klasse der JAKis einzuführen. Nach der Überprüfung von für Abrocitinib spezifischen Daten im Rahmen dieses Verfahrens wurden noch weitere Überarbeitungen der Warnhinweise zu malignen Erkrankungen und VTE (Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) vorgenommen.

Da die Daten der ORAL-Überwachungsstudie darüber hinaus darauf hindeuten, dass die Risiken für die wichtigsten Sicherheitsergebnisse von MACE, VTE und malignen Erkrankungen mit der Dosis steigen, empfahl der PRAC, die Dosierung (SmPC Abschnitt 4.2) zu aktualisieren, um eine Anfangsdosis von 100 mg bei Patienten mit einem höheren Risiko von VTE, MACE und maligne Erkrankungen zu empfehlen und die Anwendung der 200-mg-Dosis bei Patienten in Erwägung zu ziehen, die am meisten von einer höheren Dosis profitieren würden, d. h. Patienten mit einer hohen Krankheitslast, aber nicht mit einem höheren Risiko von MACE, VTE und maligner Erkrankung oder Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 100 mg. Sobald die Krankheit unter Kontrolle ist, sollte die Dosis auf 100 mg einmal täglich reduziert werden. Darüber hinaus empfahl der PRAC die Anwendung von 100 mg einmal täglich bei Patienten ab 65 Jahren.

Jyseleca (Filgotinib)

In Bezug auf den festgestellten Nutzen von Filgotinib bestätigen die verfügbaren Daten, dass Filgotinib eine wirksame Behandlung von **RA** und **CU** ist. Darüber hinaus sprechen die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Gesamtdaten dafür, dass die Anwendung von

Filgotinib bei Patienten mit RA oder CU, bei denen kein therapeutisches Ansprechen auf einen TNF-Inhibitor erreicht wurde, weiterhin von Nutzen sein könnte. Die derzeit empfohlene Jyseleca-Dosis beträgt 200 mg einmal täglich, bei Patienten ab 75 Jahren wird eine Anfangsdosis von 100 mg empfohlen.

Insgesamt werden die wichtigsten Sicherheitsergebnisse der ORAL-Überwachungsstudie mit einem erhöhten Risiko für VTE, MACE, schwerwiegende Infektionen und maligne Erkrankungen im Zusammenhang mit Tofacitinib im Vergleich zu TNFi als für alle JAKis relevante Klasseneffekte angesehen, und Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird mit entsprechenden Warnhinweisen aktualisiert. Darüber hinaus wird nach Überprüfung der Filgotinib-spezifischen Daten im Rahmen dieses Verfahrens Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert, um Sepsis als UAW hinzuzufügen (Häufigkeit: gelegentlich).

Da die Daten aus der ORAL-Überwachungsstudie nahelegen, dass die Risiken von MACE, VTE und maligner Erkrankung mit der Dosis steigen, empfahl der PRAC zur Behandlung von RA und zur Erhaltungstherapie bei CU bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE, MACE, maligne Erkrankung und bei Patienten ab 65 Jahren die Anwendung von 100 mg einmal täglich. Im Falle einer unzureichenden Krankheitskontrolle kann die Dosis auf 200 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Langzeitbehandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Olumiant (Baricitinib)

In Bezug auf den festgestellten Nutzen von Baricitinib bestätigen die verfügbaren Daten, dass Baricitinib in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten eine wirksame Behandlung ist.

Was AD anbelangt, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Baricitinib bei Patienten, die vor Baricitinib mit einer systemischen Therapie (Ciclosporin) behandelt wurden, auf der Grundlage klinischer Studien als positiv erachtet. Dupilumab war zum Zeitpunkt der Beantragung der Zulassung von Baricitinib die zweite verfügbare zugelassene systemische Therapie. Es wurden keine Direktvergleichsstudien mit Ciclosporin oder Dupilumab durchgeführt. Zur Prüfung der Wirksamkeit bei AD-Patienten, die vor Baricitinib mit einer systemischen Therapie behandelt wurden, umfasste das Entwicklungsprogramm nur solche Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. 51 % der Patienten aus dem gesamten All BARI-AD-Datensatz hatten eine vorherige Behandlung erhalten, und es wurde eine Studie mit Patienten durchgeführt, die zuvor mit Ciclosporin behandelt worden waren. In dieser Studie war der Anteil der Patienten, die in Woche 16 EASI75 erreichten, signifikant größer als in der Placebogruppe, was durch die sekundären Ergebnisse bestätigt wurde. Die Wirkungen hielten mindestens bis zu 52 Wochen an.

Was **AA** anbelangt, zeigten zwei Hauptstudien bei 1 200 Erwachsenen mit schwerer Alopecia areata, dass Baricitinib den Haarausfall im Vergleich zu Placebo wirksam reduzierte. In diesen Studien verbesserte sich der Grad des Haarausfalls am Kopf nach 36 Behandlungswochen bei 34 % der Teilnehmer, die 4 mg Baricitinib einnahmen, sowie bei 20 % der Teilnehmer, die 2 mg Baricitinib einnahmen, von über 50 % auf unter 20 %, verglichen mit 4 % der Teilnehmer, die Placebo einnahmen.

Die Hauptquelle für den Sicherheitsvergleich zwischen Baricitinib und TNFi ist derzeit die Beobachtungsstudie B023 bei **RA**, die auf ein erhöhtes Risiko für MACE (IRR 0,92; 1,27 - 2,91) und VTE (IRR 1,34; 0,84 - 2,14) bei Anwendung von Baricitinib im Vergleich zu TNFi hinweist. Dieses höhere Risiko für VTE wurde auch in einer klinischen Studie festgestellt, in der Baricitinib und TNFi direkt verglichen wurden. VTE ist bereits in der Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) für Baricitinib aufgeführt bzw. bekannt und ist in der Produktinformation genannt. Darüber hinaus scheinen die beobachteten erhöhten Risiken von MACE und VTE bei Tofacitinib und Baricitinib konsistent zu sein, und unter Berücksichtigung des angenommenen Klasseneffekts der JAKis werden

die wichtigsten Sicherheitsergebnisse der ORAL-Überwachungsstudie auch für Baricitinib als relevant angesehen. Schließlich liegen Daten vor, die zeigen, dass Baricitinib auch bei Patienten mit zuvor unzureichendem Ansprechen auf Adalimumab (TNFi) eine klinisch relevante Wirkung hat.

Insgesamt werden die wichtigsten sicherheitsrelevanten Ergebnisse der ORAL-Überwachungsstudie (erhöhtes Risiko für VTE, MACE, schwerwiegende Infektionen und maligne Erkrankungen (außer NMSC) unter Tofacitinib im Vergleich zu TNFi) als Klasseneffekte aller JAKis erachtet. Darüber hinaus zeigen die verfügbaren Daten aus klinischen Studien zu Baricitinib Trends einer erhöhten Inzidenz einiger unerwünschter Ereignisse von Interesse, auch im Zusammenhang mit Baricitinib. Daher empfahl der PRAC die Produktinformation der gesamten Klasse der JAKis und alle Indikationen von Baricitinib, einschließlich der Indikation „AA“, mit Warnhinweisen zu aktualisieren.

Da die Daten aus der ORAL-Überwachungsstudie nahelegen, dass die Risiken für die wichtigsten Sicherheitsbedenken MACE, VTE und maligner Erkrankung mit der Dosis steigen, wird die aktuelle Empfehlung zur Anwendung der 2-mg-Dosis bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren aktualisiert, sodass nun die Anwendung einer niedrigeren Dosis von 2 mg einmal täglich für Patienten ab 65 Jahren sowie bei Patienten mit einem höheren Risiko von VTE, MACE und maligner Erkrankung empfohlen wird. Bei unzureichendem Ansprechen kann eine Dosis von 4 mg einmal täglich erwogen werden.

Rinvoq (Upadacitinib)

Der Gesamtnutzen der Behandlung mit Upadacitinib wird nach dem aktuellen Verfahren als unverändert betrachtet und steht somit im Einklang mit der Darstellung der Wirksamkeitsdaten in Abschnitt 5.1 der zugelassenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten belegen den Nutzen von Upadacitinib auch bei Patienten mit RA, PsA und AS, die zuvor kein therapeutisches Ansprechen auf TNF-Inhibitoren erreichten.

Was **AD** anbelangt, hat Upadacitinib klinisch relevante Wirksamkeit mit schnellem Wirkbeginn und wird oral angewendet. Darüber hinaus ist die Langzeitsicherheit von Upadacitinib derzeit nicht erwiesen, was eine zusätzliche Unsicherheit darstellt.

Für die kürzlich zugelassenen Indikationen, d. h. CU und nr-axSpA, stimmen das Sicherheitsprofil und die Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit denen in den anderen zugelassenen Indikationen überein.

Wie die aktuelle Überprüfung ergab, werden die wichtigsten Sicherheitsergebnisse der Daten aus der ORAL-Überwachungsstudie als Klasseneffekte aller JAKis betrachtet. Darüber hinaus stützen die verfügbaren Daten aus klinischen Studien zu Upadacitinib diese als wichtige Sicherheitsbedenken. Daher empfahl der PRAC Aktualisierungen der Produktinformation, um Warnhinweise in der gesamten Klasse der JAKis einzuführen. Nach Überprüfung der Upadacitinib-spezifischen Daten wurden weitere Überarbeitungen des Wortlauts der Warnhinweise zu schwerwiegenden Infektionen und malignen Erkrankungen in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommen, um Sepsis (Häufigkeit: gelegentlich) und NMSC (Häufigkeit: häufig) als UAW hinzuzufügen.

Angesichts der Dosisabhängigkeit der in der ORAL-Überwachungsstudie beobachteten Sicherheitsereignisse MACE, VTE und maligne Erkrankung, die als relevant für die Klasse der JAKis erachtet werden, empfahl der PRAC, die Dosierung (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) von Rinvoq zu aktualisieren, um zur Behandlung von AD und zur Erhaltungstherapie bei CU bei Patienten mit Risikofaktoren für VTE, MACE und maligne Erkrankung eine Anwendung von 15 mg einmal täglich zu empfehlen. Bei Patienten, die am meisten von einer höheren Dosis profitieren würden, d. h. bei Patienten mit hoher Krankheitslast, aber keinem höheren Risiko von VTE, MACE und maligner Erkrankung, oder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen

auf 15 mg kann eine Dosis von 30 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Außerdem wird die niedrigste wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie in beiden Fällen empfohlen.

Xeljanz (Tofacitinib)

In Bezug auf den festgestellten Nutzen von Tofacitinib bestätigen die verfügbaren Daten, dass Tofacitinib in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten eine wirksame Behandlung ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte nun auch Beweise für die Wirksamkeit von Tofacitinib bei Patienten vor, die zuvor mit TNFi behandelt wurden.

Die Abschlussergebnisse der ORAL-Überwachungsstudie (A3921133) zeigen bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu TNFi eine erhöhte Inzidenz bei größeren Sicherheitsrisiken, die bekannte UAW von Tofacitinib sind, einschließlich MACE, MI, VTE, maligner Erkrankung und Tod, NMSC und schwerwiegender Infektionen, und dieses Muster lag bei beiden zugelassenen Tofacitinib-Dosen (d. h. 5 mg b.i.d. und 10 mg b.i.d.) vor. Eine Dosisabhängigkeit wurde in Bezug auf mehrere sicherheitsrelevante Ergebnisse beobachtet, mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität, thromboembolische Ereignisse und schwerwiegende Infektionen unter Tofacitinib 10 mg b.i.d. verglichen mit Tofacitinib 5 mg b.i.d. und TNFi.

Die Abschnitte 4.8 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Tofacitinib werden mit den Abschlussergebnissen der ORAL-Überwachungsstudie aktualisiert.

Der bestehende Warnhinweis zu VTE, malignen Erkrankungen und MACE in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird wie oben beschrieben aktualisiert.

Des Weiteren empfahl der PRAC, die Dosierungsempfehlung bezüglich der Erhaltungsdosis von 10 mg b.i.d. bei CU-Patienten in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu aktualisieren, um sie mit den Warnhinweisen zu MACE und malignen Erkrankungen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Einklang zu bringen.

Insgesamt gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq und Xeljanz vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der Umsetzung der vom PRAC empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für die JAKis zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen. Die betroffenen Arzneimittel sind Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq und Xeljanz.
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der während des Risikobewertungsverfahrens eingereichten Daten in Bezug auf die Risiken schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), venöser Thromboembolien (VTE), maligner Erkrankungen, schwerwiegender Infektionen und Gesamtmortalität. Dies umfasste die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen mündlicher Anhörungen eingereichten Antworten sowie das Ergebnis einer Sitzung einer Ad-hoc-Expertengruppe.
- Der PRAC gelangte auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass das erhöhte Risiko für MACE, VTE, maligne Erkrankung, schwerwiegende Infektionen und Mortalität jeglicher Ursache, das in der ORAL-Überwachungsstudie unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet wurde, als Klasseneffekt von JAKis zu betrachten ist. Ferner gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die sicherheitsrelevanten Ergebnisse, die bei Patienten mit

rheumatoider Arthritis beobachtet wurden, auf alle zugelassenen Anwendungsgebiete der zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen verwendeten JAKis übertragbar sind. Der Grad des absoluten Risikos hängt jedoch vom Hintergrundrisiko in den jeweiligen Populationen ab.

- Um diese Risiken zu minimieren, empfahl der PRAC, bei allen JAKis, die Gegenstand dieser Überprüfung sind, durch entsprechende Warnungen darauf hinzuweisen, dass diese Arzneimittel bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren, bei aktuellen oder ehemaligen Langzeit-Rauchern, solchen mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Anamnese oder mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankung (z. B. aktuellen oder anamnestisch bekannten malignen Erkrankungen) nur dann anzuwenden sind, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE, die nicht oben aufgeführt sind, wird eine vorsichtige Anwendung empfohlen.
- Der PRAC empfahl, die derzeitige Dosierungsempfehlung zu überarbeiten, um die Dosis bei bestimmten Patientengruppen mit Risikofaktoren zu senken, da ein dosisabhängiges Auftreten von MACE, VTE, malignen Erkrankungen, schwerwiegenden Infektionen und Gesamtmortalität beobachtet wurde.
 - Für Cibinqo wird bei Patienten mit einem höheren Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankung eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen, wobei die Möglichkeit einer Dosiserhöhung im Falle eines unzureichenden Ansprechens besteht. Die niedrigere Dosis wird für die Anwendung bei Patienten ab 65 Jahren empfohlen.
 - Für Jyseleca wird zur Behandlung von RA und zur Erhaltungstherapie bei CU bei Patienten mit einem höheren Risiko für VTE, MACE und maligne Erkrankung sowie bei Patienten ab 65 Jahren eine niedrigere Dosis empfohlen, mit der Möglichkeit einer Dosiserhöhung im Falle eines unzureichenden Ansprechens.
 - Für Olumiant wird eine niedrigere Dosis für Patienten mit einem höheren Risiko von VTE, MACE und maligner Erkrankung, für Patienten ab 65 Jahren sowie für Patienten mit chronischen und widerkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte empfohlen, wobei bei unzureichendem Ansprechen eine Dosiserhöhung möglich ist.
 - Für Rinvoq wird zur Behandlung von AD und als Erhaltungstherapie bei CU bei Patienten mit einem höheren Risiko für VTE, MACE, maligne Erkrankung und bei Patienten ab 65 Jahren eine niedrigere Dosis empfohlen, wobei die Möglichkeit einer Dosiserhöhung im Falle eines unzureichenden Ansprechens besteht.
 - Für Xeljanz wird die hohe Dosis für die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa mit KV-Risikofaktoren und Risikofaktoren für maligne Erkrankungen nicht mehr empfohlen, es sei denn, es ist keine geeignete alternative Behandlung verfügbar.
- Auf der Grundlage der vorgelegten klinischen Daten empfahl der PRAC die Aufnahme neuer Nebenwirkungen für Jyseleca mit dem Hinzufügen von Sepsis (Häufigkeit: gelegentlich) und für Rinvoq mit dem Hinzufügen von Sepsis (Häufigkeit: gelegentlich) und nicht malignem Hautkrebs (Häufigkeit: häufig).
- Der PRAC empfahl eine entsprechende Aktualisierung der Kernelemente der Schulungsmaterialien.
- Der PRAC empfahl entsprechende Aktualisierungen der Risikomanagementpläne, einschließlich Studien zur Arzneimittelanwendung.

- Der PRAC einigte sich außerdem auf einen Rote-Hand-Brief an Angehörige der Gesundheitsberufe sowie auf einen Zeitplan für dessen Versendung.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq und Xeljanz

- vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung positiv ist.

Stellungnahme des CHMP

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.