

## **Bilag**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Den 28. januar 2022 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Denne indbringelsesprocedure vedrører JAK-inhibitorer, som er godkendt til behandling af inflammatoriske sygdomme:

- Xeljanz (tofacitinib): reumatoid arthritis, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, colitis ulcerosa og juvenil idiopatisk arthritis.
- Olumiant (baricitinib): reumatoid arthritis, alopecia areata og atopisk dermatitis
- Cibirgo (abrocitinib): atopisk dermatitis
- Jyseleca (filgotinib): reumatoid arthritis og colitis ulcerosa
- Rinvoq (upadacitinib): reumatoid arthritis, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis, colitis ulcerosa og atopisk dermatitis

Disse lægemidler hæmmer forskellige JAK-isoformer, som dæmper signaler fra interleukiner og interferoner, hvilket resulterer i modulation af immunresponsen og den inflammatoriske respons.

Baggrunden for denne indbringelsesprocedure er data fra ORAL-overvågningsstudie A3921133. Dette er et randomiseret fase 3b/4-studie til vurdering af sikkerheden af tofacitinib i to doser (5 mg og 10 mg to gange dagligt) i forhold til TNF-hæmmer. Studiet har til formål at vurdere risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter på 50 år og derover med mindst én kardiovaskulær risikofaktor med moderat eller svært aktiv reumatoid arthritis.

Foreløbige resultater fra ORAL-overvågningsstudiet blev vurderet i 2019 i en artikel 20-indbringelsesprocedure (EMA/H/A-20/1485), og en foreløbig analyse af de endelige resultater blev inkluderet i signalproceduren (EPITT 19382), der blev afsluttet i juni 2021. PRAC konkluderede, at tofacitinib er forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli, og at der er en potentiel risiko for øget dødelighed. Dette skyldtes til dels en højere dødelighed som følge af alvorlige infektioner ved behandling med tofacitinib og var især tydeligt hos patienter på 65 år og derover. Desuden var der en øget forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser og en højere risiko for malignitet ved behandling med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer. Produktinformationen for tofacitinib, men ikke de andre JAK-inhibitorer, blev opdateret i overensstemmelse hermed.

De endelige resultater af det afsluttede ORAL-overvågningsstudie bekræftede de resultater, der var observeret i den foreløbige analyse. Der er ikke gennemført randomiserede, kontrollerede studier med de andre JAK-inhibitorer for specifikt at vurdere de omhandlede sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Foreløbige resultater vedrørende baricitinib blev imidlertid gjort tilgængelige fra observationsstudiet I4V-MC-B023 (B023), som viste en øget forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser og venøs tromboemboli ved behandling med baricitinib sammenlignet med TNF-hæmmer hos patienter med reumatoid arthritis. Der blev derfor indledt en indbringelsesprocedure for at vurdere, om de sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli, alvorlige infektioner, maligniteter og dødelighed, der er observeret hos patienter med reumatoid arthritis ved behandling med tofacitinib, er en klasseeffekt, og for at vurdere dets indvirkning på benefit/risk-forholdet for de JAK-inhibitorer, der blev anvendt til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme.

Efter vurdering af de aktuelt tilgængelige mekanistiske data og den aktuelle viden om sikkerhedsprofilerne for disse stoffer anså PRAC de vigtigste sikkerhedshændelser, der blev observeret under behandling med tofacitinib i ORAL-overvågningsstudiet, som generelle klasseeffekter for JAK-inhibitorer. Dette synspunkt blev også støttet af ad hoc-ekspertgruppen.

Det anerkendes, at det omfang, hvori ORAL-overvågningsstudiets tofacitinib-data vedrørende alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli, alvorlige infektioner, maligniteter og dødelighed er gældende for alle JAK-inhibitorer, der er godkendt til behandling af inflammatoriske sygdomme, på tværs af målpopulationerne, også afhænger af lighederne mellem de respektive populationer, herunder tilstedeværelse af risikofaktorer for forekomst af de observerede uønskede hændelser. Overordnet anses den population, der indgår i ORAL-overvågningsstudiet, for at have tilstrækkelig lighed med de populationer, der er omfattet af arthritis-indikationerne reumatoid arthritis og psoriasisartrit hos voksne, til at muliggøre ekstrapolering af data. Målpopulationerne for de andre reumatiske sygdomme og colitis ulcerosa anses for at være tilstrækkeligt ens, hvad angår vigtige sygdomskaraktistika og baseline-risikofaktorer, til at ORAL-overvågningsdata er relevante.

For atopisk dermatitis-populationen er prævalensen af risikofaktorer (herunder alder og komorbiditeter) forskellig fra en population med reumatoid arthritis, hovedsagelig som følge af lavere alder og sygdomsspecifikke faktorer. Patienter med atopisk dermatitis har alene på grund af deres underliggende sygdom øget risiko for kardiovaskulære komorbiditeter sammenlignet med befolkningen som helhed (f.eks. Ivert et al., 2019), hvilket understøtter ekstrapolering af resultaterne for reumatoid arthritis i ORAL-overvågningsstudiet til atopisk dermatitis. Hvad angår behandling af svær alopecia areata, anerkendte PRAC, at denne patientgruppe generelt har færre risikofaktorer for de vigtigste alvorlige sikkerhedsresultater end f.eks. patienter med reumatoid arthritis, da de i det mindste ikke er forbundet med den underliggende sygdom.

Som ad hoc-ekspertgruppen også har påpeget, vil patienten, hvis der er risikofaktorer for en af de godkendte indikationer, være lige så meget i risiko for de sikkerhedsmæssige resultater, der er genstand for denne gennemgang. JAK-inhibitorer anvendes til indikationer, der kræver vedvarende behandling, og som potentielt indebærer en risiko for patienter uden risikofaktorer i længere perioder. Derfor kan selv en lille stigning i absolut risiko for alvorlige uønskede hændelser være klinisk relevant. Disse risici overvåges og vil blive yderligere beskrevet i igangværende sikkerhedsundersøgelser efter markedsføring.

Da sikkerhedshændelserne anses for at have klasseeffekter, og da risikofaktorerne for disse hændelser kan opstå i populationer, der behandles med en hvilken som helst af JAK-inhibitorerne, konkluderede PRAC derfor, at disse vigtige sikkerhedsmæssige betænkeligheder er relevante for alle godkendte indikationer, herunder atopisk dermatitis- og alopecia areata-populationerne.

### **Virkningen af klasseeffekter på benefit/risk-forholdet for alle JAK-inhibitorer, der er genstand for denne gennemgang**

Med hensyn til JAK-inhibitorernes fordele er der ikke fremkommet nye data i forbindelse med denne gennemgang. Det er vigtigt at bemærke, at fordelene generelt også synes klinisk relevante for patienter, der ikke responderer på anti-TNF (ved ikke-dermatologiske indikationer) eller tidligere systemisk behandling for atopisk dermatitis.

Da data fra ORAL-overvågningsstudiet tyder på, at risiciene for de vigtigste sikkerhedsresultater øges med dosis, anbefales det at revidere de nuværende doseringsanvisninger (punkt 4.2 i produktresuméet) for alle lægemidler for at nedsætte dosis hos patienter med risikofaktorer for alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli og malignitet og hos patienter på 65 år og derover, alt efter hvad der er relevant.

De særlige advarsler og forsigtighedsregler (punkt 4.4 i produktresuméet) blev opdateret for alle lægemidler for at bringe dem i overensstemmelse med de aktuelle anbefalinger for brug af tofacitinib baseret på ORAL-overvågningsstudiet. På nuværende tidspunkt anbefales det, at tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke findes andre egnede behandlingsmuligheder, hos patienter på 65 år og derover, hos patienter, der ryger eller har røget, og hos patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer. Der anbefales forsigtig brug hos patienter med kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli.

Ad hoc-ekspertgruppen anbefalede også, at den eksisterende advarsel vedrørende Xeljanz skærpes, så det fremgår, at lægemidlet skal anvendes med forsigtighed hos patienter på 50 år og derover med risikofaktorer, jf. inklusionskriterierne i ORAL-overvågningsstudiet. Patienter med risikofaktorer, der svarer til risikofaktorerne i ORAL-overvågningsstudiet, er imidlertid allerede omfattet af den eksisterende advarsel vedrørende tofacitinib som beskrevet ovenfor.

De advarsler, der blev anbefalet under denne gennemgang, omfattede stadig visse opdateringer af den eksisterende advarsel vedrørende tofacitinib:

- Advarslen om alvorlige kardiovaskulære hændelser opdateres, så den omfatter *aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom* som risikofaktor, hvilket underbygges af en efterfølgende analyse i ORAL-overvågningsstudiet.
- Advarslerne om alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter blev opdateret for at indikere, at risikofaktorerne gælder for patienter, der har røget *i lang tid* i overensstemmelse med lang tids rygning for patienter i ORAL-overvågningsstudiet.
- Generel dødelighed tilføjes som risiko for patienter på 65 år og derover.
- Risikofaktorerne for venøs tromboemboli blev opdateret for at udelukke faktorer, der overlapper med malignitet og alvorlige kardiovaskulære hændelser, for at undgå afvigende oplysninger på tværs af advarslerne, da der gives forskellige anbefalinger.

For specifikt at fremhæve de vigtigste overvejelser for de ordinerende læger før og under anvendelse af disse JAK-inhibitorer anbefalede PRAC, at der i punkt 4.4 i produktresuméet tilføjes en advarsel i en boks om de patientgrupper, som JAK-inhibitorer kun bør anvendes til, hvis der ikke findes andre behandlingsmuligheder.

Virningen af de sikkerhedsmæssige betænkeligheder, der blev konstateret i ORAL-overvågningsstudiet på tværs af alle godkendte indikationer for alle JAK-inhibitorer, der er genstand for denne gennemgang, blev taget i betragtning. PRAC anerkendte, at populationen, der var omfattet af ORAL-overvågningsstudiet, som også anført af ad hoc-ekspertgruppen udgør en population med høj kardiovaskulær risiko og ud fra inklusionskriterierne ikke omfattede personer med lav kardiovaskulær risiko. Denne population med øget kardiovaskulær risiko havde en gennemsnitlig sygdomsvarighed af reumatoid arthritis på over 10 år (Ytterberg et al. 2022), som i mange henseender kan afvige fra de EU-populationer, som de godkendte JAK-inhibitorer er rettet mod. PRAC bemærkede også, at omfanget af de absolutte risici, der blev observeret i ORAL-overvågningsstudiet, sandsynligvis er lavere i populationer med lavere baseline-risiko. Den største udfordring er at estimere omfanget af de absolutte risici hos forskellige patientgrupper med lavere baseline-risiko og sygdoms karakteristika for at afveje disse risici mod de observerede/forventede fordele og drage konklusioner om forholdsmæssige risikominimeringsforanstaltninger. Til denne vurdering kan der udledes en vis vejledning af den efterfølgende analyse af undergrupper i ORAL-overvågningsstudiet, men der er også usikkerheder baseret på f.eks. graden af generaliserbarhed af ORAL-overvågningsdataene for alle populationer, der er omfattet af de godkendte indikationer for JAK-inhibitorer.

Under hensyntagen til alle tilgængelige data og ad hoc-ekspertgruppens opfattelse fandt PRAC, at en tilgang, der sigter mod større præcision og fokus på let identificerbare individuelle risikofaktorer i stedet for at begrænse anvendelsen på tværs af de respektive målpopulationer, er den foretrukne løsning med henblik på at fastholde et positivt benefit/risk-forhold uden at fratage patienter med lav risiko for uønskede hændelser en effektiv behandlingsmulighed. PRAC anbefalede derfor at indføre advarsler gældende for patienter med visse risikofaktorer i punkt 4.4 i produktresuméet for *alle* godkendte JAK-inhibitorer for at hjælpe de ordinerende læger med at vurdere fordele og risici for den enkelte patient.

For alle lægemidler anbefalede PRAC også opdateringer af de vigtigste elementer i det eksisterende oplysningsmateriale i overensstemmelse med de risikominimeringsforanstaltninger, der blev anbefalet under denne procedure, for at opdatere de eksisterende sikkerhedsundersøgelser efter markedsføring med henblik på at overvåge de identificerede nye risici og opdatere de eksisterende undersøgelser af lægemiddelanvendelse eller for at gennemføre en ny undersøgelse af lægemiddelanvendelse, hvis der ikke er iværksat nogen til vurdering af effektiviteten af de nyligt anbefalede risikominimeringsforanstaltninger. PRAC anerkendte anbefalingen fra ad hoc-ekspertgruppen om at overveje yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter. PRAC fandt det imidlertid ikke nødvendigt med sådanne yderligere aktiviteter, da der er en række igangværende sikkerhedsundersøgelser efter markedsføring for de 5 JAK-inhibitorer. PRAC vedtog, at der bør udsendes et direkte brev til sundhedspersoner for at informere disse om de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger.

## **Benefit/risk-forholdet for de enkelte JAK-inhibitorer, der er genstand for denne gennemgang**

### **Cibinqo (abrocitinib)**

Cibinqo er for nylig blevet godkendt til behandling af atopisk dermatitis. Hvad angår fordelene, har abrocitinib vist sig at være effektivt til behandling af **atopisk dermatitis**, både i monoterapi- og kombinationsstudier. Virkningerne hos patienter, der tidligere havde fået systemisk immunsupprimerende behandling, svarede til resultaterne i den samlede studiepopulation. Hos de fleste patienter med induktion-vedligeholdelsesregimet opnåedes langsigtet forebyggelse af opblussen af atopisk dermatitis. Lægemidlet er i øjeblikket godkendt med en dosering på 200 mg én gang dagligt som induktionsbehandling med henblik på hurtigt at opnå sygdomsbekæmpelse efterfulgt af dosisreduktion til den laveste effektive dosis til vedligeholdelsesbehandling for de fleste patienter. En startdosis på 100 mg én gang dagligt anbefales til patienter på 65 år og derover, og der henvises til punkt 4.4 og 4.8 i produktresuméet for andre patientgrupper, som kan have gavn af en startdosis på 100 mg.

Hvad angår de konstaterede risici, er de foreliggende data om sikkerheden på lang sigt begrænsede. Dog er tromboemboliske hændelser, herunder lungeemboli, allerede opført som ikke almindelige bivirkninger. Desuden er herpes zoster, herunder ophthalmisk zoster (almindelig) og lungebetændelse (ikke almindelig), allerede opført som bivirkninger. Hvad angår alvorlige kardiovaskulære hændelser, er der i studierne en tendens til dosisafhængighed og en højere forekomst end i den sammenlignende arm, selv om de foreliggende data stadig ikke er tilstrækkeligt modne til, at der kan drages en endelig konklusion.

I betragtning af resultaterne af ORAL-overvågningsstudiet, der viste, at øgede risici for nogle af de vigtigste sikkerhedsmæssige betænkeligheder først viste sig efter mere end to års behandling, er der usikkerhed med hensyn til sikkerheden på lang sigt ved behandling med abrocitinib. Da resultaterne af dette studie anses for relevante for alle de stoffer, der er omfattet af denne indbringelse, anses de vigtigste resultater dog for at udgøre sikkerhedsmæssige betænkeligheder også for abrocitinib. PRAC

anbefalede derfor at opdatere produktinformationen med advarsler for hele klassen af JAK-inhibitorer. Der blev også foretaget yderligere revisioner af advarslerne om maligniteter og venøs tromboemboli (punkt 4.4 i produktresuméet) efter gennemgang af specifikke data for abrocitinib under denne procedure.

Da data fra ORAL-overvågningsstudiet tyder på, at risiciene for de vigtigste sikkerhedsresultater vedrørende alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli og malignitet øges med dosis, anbefalede PRAC desuden at opdatere doseringen (punkt 4.2 i produktresuméet) for at anbefale en startdosis på 100 mg til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet og en dosis på 200 mg til patienter, som ville have størst fordel af en højere dosis, dvs. patienter med høj sundhedsbyrde, men ikke højere risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli og malignitet, og patienter med utilstrækkelig respons på 100 mg. Dosis bør nedsættes til 100 mg én gang dagligt efter sygdomsbekæmpelse. Desuden anbefalede PRAC en dosis på 100 mg én gang dagligt til patienter på 65 år og derover.

### **Jyseleca (filgotinib)**

Hvad angår den påviste fordel ved filgotinib, underbygger de foreliggende data, at filgotinib er en effektiv behandling for **reumatoid arthritis** og **colitis ulcerosa**. Derudover understøtter de overordnede data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, at patienter med reumatoid arthritis eller colitis ulcerosa, som ikke opnåede terapeutisk respons på en TNF-inhibitor, stadig kan have gavn af filgotinib. Den aktuelt anbefalede dosis af Jyseleca er 200 mg én gang dagligt. Til patienter på 75 år og derover anbefales en startdosis på 100 mg.

Samlet set anses de vigtigste sikkerhedsresultater af ORAL-overvågningsstudiet med øget risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner og malignitet ved behandling med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer) for at være klasseeffekter, der er relevante for alle JAK-inhibitorer i disses godkendte indikationer, og punkt 4.4 i produktresuméet opdateres for at tilføje klasseadvarsler. Desuden opdateres punkt 4.8 i produktresuméet efter gennemgang af de specifikke data for filgotinib under denne procedure for at tilføje sepsis som bivirkning (hyppighed: ikke almindelig).

Da data fra ORAL-overvågningsstudiet tyder på, at risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli og malignitet øges med dosis, anbefalede PRAC en dosis på 100 mg én gang dagligt til behandling af reumatoid arthritis og til vedligeholdelsesbehandling af colitis ulcerosa hos patienter med øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, tromboemboli og malignitet og hos patienter på 65 år og derover. Dosen bør øges til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomsbekæmpelse. Ved langtidsbehandling bør den laveste effektive dosis anvendes.

### **Olumiant (baricitinib)**

Hvad angår de påviste fordele ved baricitinib, underbygger de tilgængelige data, at baricitinib er en effektiv behandling ved de godkendte indikationer.

For **atopisk dermatitis** blev benefit/risk-forholdet for baricitinib anset for positivt hos patienter, der fik systemisk behandling (ciclosporin) før baricitinib, på grundlag af kliniske studier. Dupilumab var den anden tilgængelige godkendte systemiske behandling på tidspunktet for baricitinib-ansøgningen. Der er ikke udført direkte sammenlignende studier med ciclosporin eller dupilumab. Med hensyn til virkning hos atopisk dermatitis-patienter, der fik systemisk behandling før baricitinib, omfattede udviklingsprogrammet kun patienter, der var kandidater til systemisk behandling. I All BARI AD-datasættet fik 51 % af patienterne forudgående behandling, og ét studie blev udført blandt patienter, der tidligere var blevet behandlet med ciclosporin. I dette studie var andelen af patienter, der nåede EASI75 i uge 16, betydeligt større end for placebo, og de sekundære resultater underbyggede disse resultater. Virkningerne varede i mindst 52 uger.

For **alopecia areata** viste to hovedstudier blandt 1 200 voksne med svær alopecia areata, at baricitinib var effektivt med hensyn til at mindske hårtab sammenlignet med placebo. I disse studier faldt omfanget af hårtabet efter 36 ugers behandling fra over 50 % til under 20 % af hovedhåret hos 34 % af de deltagere, der blev behandlet med 4 mg baricitinib, og hos 20 % af de deltagere, der blev behandlet med 2 mg baricitinib, sammenlignet med 4 % af de deltagere, der fik placebo.

Den vigtigste kilde til sammenligning af sikkerheden mellem baricitinib og TNF-hæmmer stammer i øjeblikket fra observationsstudiet B023 vedrørende **reumatoid arthritis**, som tyder på en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (IRR 0,92; 1,27-2,91) og venøs tromboemboli (IRR 1,34; 0,84-2,14) for baricitinib sammenlignet med TNF-hæmmer. Denne højere risiko for venøs tromboemboli blev også fundet i et klinisk forsøg, hvor baricitinib og TNF-hæmmer blev sammenlignet direkte. Venøs tromboemboli er allerede anført/kendt som bivirkning for baricitinib og indgår i produktinformationen. Desuden synes de observerede øgede risici for alvorlige kardiovaskulære hændelser og venøs tromboemboli at være konsistente for både tofacitinib og baricitinib og under hensyntagen til den formodede klasseeffekt for JAK-inhibitorer. De vigtigste sikkerhedsmæssige resultater af ORAL-overvågningsstudiet anses også for at være relevante for baricitinib. Endelig er der data, der viser, at baricitinib også har en klinisk relevant virkning hos patienter med tidligere utilstrækkelig respons på adalimumab (TNF-hæmmer).

Samlet set anses de vigtigste sikkerhedsmæssige resultater af ORAL-overvågningsstudiet (øget risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser, alvorlige infektioner og malignitet (undtagen ikke-melanom hudkræft) ved behandling med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer) for at være klasseeffekter for alle JAK-inhibitorer. Desuden viser de foreliggende data fra kliniske studier af baricitinib, at der er en tendens til øget forekomst af visse af de uønskede hændelser, også ved behandling med baricitinib. PRAC anbefalede derfor, at produktinformationen opdateres med advarsler for hele klassen af JAK-inhibitorer, og at den gælder for alle baricitinib-indikationer, herunder alopecia areata.

Da dataene fra ORAL-overvågningsstudiet tyder på, at risiciene for de vigtigste sikkerhedsmæssige resultater vedrørende alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli og malignitet stiger med dosis, opdateres den aktuelle anbefaling på en dosis på 2 mg til patienter  $\geq 75$  år til en lavere dosis på 2 mg én gang dagligt til patienter på 65 år og derover og til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet. En dosis på 4 mg én gang dagligt kan overvejes i tilfælde af utilstrækkelig respons.

## **Rinvoq (upadacitinib)**

Den overordnede fordel ved behandling med upadacitinib anses for at være uændret ved den aktuelle procedure og er således i overensstemmelse med fremlæggelsen af data vedrørende virkning i punkt 5.1 i det godkendte produktresumé. De data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, understøtter også fordelene ved upadacitinib hos patienter med reumatoid arthritis, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis, som ikke tidligere har haft terapeutisk respons på TNF-inhibitorer.

Hvad angår **atopisk dermatitis**, har upadacitinib en klinisk relevant virkning, med kort debut, og det gives via oral administration. Desuden er sikkerheden ved upadacitinib på lang sigt på nuværende tidspunkt ikke klarlagt, hvilket er en yderligere usikkerhed.

For de nyligt godkendte indikationer, dvs. colitis ulcerosa og ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis, er sikkerhedsprofilen og betænelighederne vedrørende benefit/risk-forholdet i overensstemmelse med de øvrige godkendte indikationer.

Som konkluderet i denne gennemgang anses de vigtigste sikkerhedsresultater af dataene fra ORAL-overvågningsstudiet for at være klasseeffekter for alle JAK-inhibitorer. Desuden underbygger de foreliggende data fra kliniske studier med upadacitinib, at disse udgør de vigtigste sikkerhedsmæssige betæneligheder. PRAC anbefalede derfor at opdatere produktinformationen med advarsler for hele klassen af JAK-inhibitorer. Der blev foretaget yderligere revisioner af ordlyden af advarselne om alvorlige infektioner og malignitet i punkt 4.4 og 4.8 i produktresuméet efter gennemgang af specifikke data for upadacitinib for at tilføje sepsis (hyppighed: ikke almindelig) og ikke-melanom hudkræft (hyppighed: almindelig) som bivirkninger.

På baggrund af dosisafhængigheden af sikkerhedshændelserne i form af alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli og malignitet, som blev observeret i ORAL-overvågningsstudiet, og som anses for at være relevante for klassen af JAK-inhibitorer, anbefalede PRAC at opdatere doseringen (punkt 4.2 i produktresuméet) af Rinvoq til behandling af atopisk dermatitis og vedligeholdelsesbehandling af colitis ulcerosa, til en dosis på 15 mg én gang dagligt til patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet. En dosis på 30 mg én gang dagligt kan overvejes til patienter, der har størst fordel af en højere dosis, dvs. patienter med høj sundhedsbyrde, men ikke højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet, eller til patienter med utilstrækkelig respons på 15 mg. Laveste effektive dosis under vedligeholdelsesbehandling af begge grupper anbefales også.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

Hvad angår de konstaterede fordele ved tofacitinib, viser de foreliggende data, at tofacitinib er en effektiv behandling til de godkendte indikationer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen støtter nu også virkningen af tofacitinib hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med TNF-hæmmer.

De endelige resultater af ORAL-overvågningsstudiet (A3921133) viser en øget forekomst af væsentlige sikkerhedsrisici, der er kendte bivirkninger af tofacitinib, herunder alvorlige kardiovaskulære hændelser, myokardieinfarkt, venøs tromboemboli, malignitet og død, ikke-melanom hudkræft og alvorlige infektioner hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer, og dette mønster blev observeret for begge godkendte tofacitinib-doser (dvs. 5 mg to gange dagligt og 10 mg to gange dagligt). Der blev observeret dosisafhængighed ved flere sikkerhedsresultater med øget risiko for generel dødelighed, tromboemboliske hændelser og alvorlige infektioner ved behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenlignet med behandling med tofacitinib 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer.



Produktresuméet for tofacitinib opdateres, så det omfatter de endelige resultater af ORAL-overvågningsstudiet i punkt 4.8 og 5.1 i produktresuméet.

Den eksisterende advarsel om venøs tromboemboli, maligniteter og alvorlige kardiovaskulære hændelser i punkt 4.4 i produktresuméet opdateres som beskrevet ovenfor.

PRAC anbefalede desuden at opdatere doseringsanbefalingen på 10 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesdosis til colitis ulcerosa-patienter i punkt 4.2 i produktresuméet, så den er i overensstemmelse med advarslerne om alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter i punkt 4.4 i produktresuméet.

Samlet set konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz fortsat er positivt, forudsat at der foretages ændringer i produktinformationen, og at de risikominimeringsforanstaltninger, som PRAC anbefaler, gennemføres.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fandt, at proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for JAK-inhibitorer anvendt til behandling af inflammatoriske sygdomme. De berørte lægemidler er Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz.
- PRAC gennemgik samtlige data, der var indsendt under indbringelsesproceduren, vedrørende risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli, malignitet, alvorlige infektioner og generel dødelighed. Dette omfattede de skriftlige svar og mundtlige redegørelser fra indehaverne af markedsføringstilladelse samt resultatet af et møde i ad hoc-ekspertgruppen.
- PRAC konkluderede på grundlag af de aktuelt tilgængelige data, at den øgede risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, venøs tromboemboli, malignitet, alvorlige infektioner og generel dødelighed, der er observeret i ORAL-overvågningsstudiet med tofacitinib sammenlignet med TNF-inhibitorer, anses for at være klasseeffekter for JAK-inhibitorer. PRAC konkluderede også, at de sikkerhedsresultater, der er observeret hos patienter med reumatoid arthritis, gælder for alle godkendte indikationer for de JAK-inhibitorer, der anvendes til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme. Omfanget af de absolutte forhold afhænger imidlertid af baggrundsrisikoen i de pågældende populationer.
- For at minimere disse risici anbefalede PRAC, at der indføres advarsler for alle JAK-inhibitorer, der er genstand for denne gennemgang, om, at disse lægemidler kun bør anvendes til patienter på 65 år og derover, som ryger eller har røget gennem lang tid, som tidligere har haft aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, eller som har andre maligne risikofaktorer (f.eks. nuværende eller tidligere malignitet), hvis der ikke findes andre egnede behandlingsmuligheder. Forsigtig brug anbefales hos patienter med andre kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli end de ovenfor anførte.
- PRAC anbefalede at revidere den aktuelle dosisvejledning for at sænke dosen til visse patientgrupper med risikofaktorer, eftersom der er observeret en dosisafhængig forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser, tromboemboli, maligniteter, alvorlige infektioner og generel dødelighed.
  - For Cibinco anbefales en lavere startdosis til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet, med mulighed for

dosisøgning i tilfælde af utilstrækkelig respons. Den lavere dosis anbefales til patienter på 65 år og derover.

- For Jyseleca anbefales til behandling af reumatoid arthritis og til vedligeholdelsesbehandling af colitis ulcerosa en lavere dosis til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet og til patienter på 65 år og derover, med mulighed for dosisøgning i tilfælde af utilstrækkelig respons.
  - For Olumiant anbefales en lavere dosis til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet, til patienter på 65 år og derover, og til patienter med kroniske og tilbagevendende infektioner, med mulighed for at øge dosis i tilfælde af utilstrækkelig respons.
  - For Rinvoq anbefales til behandling af atopisk dermatitis og vedligeholdelsesbehandling af colitis ulcerosa en lavere dosis til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hændelser og malignitet og til patienter på 65 år og derover, med mulighed for dosisøgning i tilfælde af utilstrækkelig respons.
  - Ved Xeljanz anbefales den høje dosis ikke længere til behandling af colitis ulcerosa-patienter med kardiovaskulære og maligne risikofaktorer, medmindre der ikke findes andre egnede behandlingsmuligheder.
- På grundlag af de forelagte kliniske data anbefalede PRAC at medtage nye bivirkninger for Jyseleca ved tilføjelse af sepsis (hyppighed: ikke almindelig) og for Rinvoq ved tilføjelse af sepsis (hyppighed: ikke almindelig) og non-malign hudkræft (hyppighed: almindelig).
  - PRAC anbefalede, at de centrale elementer i oplysningsmaterialet opdateres i overensstemmelse hermed.
  - PRAC anbefalede at opdatere risikostyringsplanerne, herunder studier af lægemiddelanvendelse i overensstemmelse hermed.
  - PRAC vedtog også udsendelse af et direkte brev til sundhedspersoner samt en tidsplan herfor.

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz

- er positivt under forudsætning af, at produktinformationen og andre risikominimeringsforanstaltninger ændres som beskrevet ovenfor.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.