



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 maart 2023
EMA/142279/2023

Het EMA bevestigt maatregelen om het risico op ernstige bijwerkingen van Janus-kinaseremmers bij de behandeling van chronische ontstekingsaandoeningen tot een minimum te beperken

Op 23 januari 2023 onderschreef het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA de door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) aanbevolen maatregelen om het risico op ernstige bijwerkingen van Janus-kinaseremmers (JAK-remmers) die worden gebruikt voor de behandeling van verschillende chronische ontstekingsaandoeningen, tot een minimum te beperken. Deze bijwerkingen zijn onder meer cardiovasculaire aandoeningen, bloedstolsels, kanker en ernstige infecties.

De betrokken geneesmiddelen mogen bij de volgende patiënten alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn: patiënten van 65 jaar en ouder met een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire problemen (zoals een hartaanval of een beroerte), patiënten die roken of dat in het verleden geruime tijd hebben gedaan, en personen met een verhoogd risico op kanker.

JAK-remmers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met andere dan de hierboven vermelde risicofactoren voor bloedstolsels in de longen en diepliggende aderen (veneuze trombo-embolie, VTE). Verder moet de dosis waar mogelijk worden verlaagd bij patiëntengroepen met een risico op VTE, kanker of ernstige cardiovasculaire problemen.

De aanbevelingen volgen op een beoordeling van de beschikbare gegevens, waaronder de eindresultaten¹ van een klinische proef met de JAK-remmer Xeljanz (tofacitinib) en de voorlopige bevindingen van een observatieonderzoek met Olumiant. De beoordeling omvatte ook advies van een deskundigengroep van reumatologen, dermatologen, gastro-enterologen en patiëntenvertegenwoordigers.

De beoordeling bevestigde dat Xeljanz het risico op ernstige cardiovasculaire problemen, kanker, VTE, ernstige infecties en overlijden als gevolg van alle mogelijke oorzaken verhoogt in vergelijking met geneesmiddelen die tot de klasse TNF-alfa-remmers behoren. Het EMA heeft nu geconcludeerd dat deze bevindingen gelden voor alle goedgekeurde toepassingen van JAK-remmers bij chronische

¹ Ytterberg S.R. et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis, *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



ontstekingsaandoeningen (reumatoïde artritis, artritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis, axiale spondyloartritis, colitis ulcerosa, atopische dermatitis en alopecia areata).

De productinformatie voor JAK-remmers die worden gebruikt voor de behandeling van chronische ontstekingsaandoeningen zal worden bijgewerkt met de nieuwe aanbevelingen en waarschuwingen. Daarnaast zal het voorlichtingsmateriaal voor patiënten en professionele zorgverleners dienovereenkomstig worden herzien.

Informatie voor patiënten

- Janus-kinaseremmers (JAK-remmers) die worden gebruikt voor de behandeling van chronische ontstekingsaandoeningen, bleken het risico op ernstige cardiovasculaire problemen (zoals een hartaanval of een beroerte), kanker, bloedstolsels in de longen en diepliggende aders, ernstige infecties en overlijden te verhogen in vergelijking met TNF-alfa-remmers.
- De betrokken JAK-remmers (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq en Jyseleca) worden gebruikt voor de behandeling van een of meer van de volgende chronische ontstekingsaandoeningen: reumatoïde artritis, artritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis, axiale spondyloartritis, colitis ulcerosa, atopische dermatitis en alopecia areata.
- Als u 65 jaar of ouder bent, een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire problemen of kanker hebt, of als u rookt of dit in het verleden geruime tijd hebt gedaan, mag u deze geneesmiddelen alleen voorgeschreven krijgen als er voor u geen geschikte behandelingsalternatieven zijn.
- Indien er bij u sprake is van bepaalde risicofactoren, kan uw arts de dosis van uw JAK-remmer verlagen of overschakelen op een andere behandeling, afhankelijk van uw ontstekingsaandoening en de JAK-remmer die u gebruikt om deze te behandelen.
- Als u in welk stadium van de behandeling dan ook pijn of een beklemmend gevoel op de borst (met mogelijke uitstraling naar armen, kaak, nek en rug), kortademigheid, koud zweet, een licht gevoel in het hoofd, plotselinge duizeligheid, zwakte in armen en benen of een onduidelijke spraak, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Controleer uw huid regelmatig en informeer uw arts als u nieuwe uitgroeisels op de huid opmerkt.
- Neem contact op met uw arts als u vragen hebt over uw behandeling.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Uit een EMA-beoordeling is gebleken dat Janus-kinaseremmers (JAK) die worden gebruikt voor de behandeling van chronische ontstekingsstoornissen (reumatoïde artritis, artritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis, axiale spondyloartritis, colitis ulcerosa, atopische dermatitis en alopecia areata) gepaard gaan met een hoger risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE), veneuze trombo-embolie (VTE), maligniteit, ernstige infecties en overlijden als gevolg van alle mogelijke oorzaken in vergelijking met TNF-alfa-remmers.
- De beoordeling omvatte de eindresultaten van een open-label klinische proef (ORAL-surveillanciestudie)² met de JAK-remmer Xeljanz (tofacitinib) bij patiënten met reumatoïde artritis en cardiovasculaire risicofactoren waarbij een hoger risico op deze voorvallen bij behandeling met Xeljanz werd vastgesteld in vergelijking met TNF-alfa-remmers.

² Ytterberg S.R. et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis, *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- Voorlopige bevindingen van een observationeel onderzoek (B023) met een andere JAK-remmer, Olumiant (baricitinib), wijzen eveneens op een verhoogd risico op MACE en VTE bij patiënten met reumatoïde artritis die met Olumiant worden behandeld in vergelijking met patiënten die met TNF-alfa-remmers worden behandeld.
- Het EMA concludeerde dat de vastgestelde risico's gelden voor alle JAK-remmers die zijn goedgekeurd voor de behandeling van chronische ontstekingsaandoeningen.
- Deze geneesmiddelen (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq en Jyseleca) mogen bij de volgende patiënten alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn: patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die roken of dat in het verleden geruime tijd hebben gedaan, patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of cardiovasculaire risicofactoren, en patiënten met andere risicofactoren voor maligniteiten. Voorzichtig gebruik wordt tevens aanbevolen bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE (buiten de hierboven genoemde factoren).
- Indien behandeling met JAK-remmers bij patiënten met deze risicofactoren nodig is, kan een lagere dosis worden aanbevolen, afhankelijk van het geneesmiddel, de indicatie en de specifieke risicofactor.
- Professionele zorgverleners dienen de risico's van JAK-remmers met hun patiënten te bespreken.
- Het wordt aanbevolen dat professionele zorgverleners periodieke onderzoeken van de huid van hun patiënten uitvoeren om hen te controleren op huidkanker, met name bij patiënten die risico lopen op huidkanker.
- Er zal een brief worden gestuurd naar alle professionele zorgverleners die deze geneesmiddelen naar verwachting zullen voorschrijven, om hen te informeren over de uitkomst van de beoordeling. De volledige behandelingsaanbevelingen zullen worden opgenomen in de bijgewerkte samenvatting van de productkenmerken en het voorlichtingsmateriaal voor de betrokken producten.

Meer over de geneesmiddelen

De Januskinaseremmers waarop deze beoordeling van toepassing is, zijn Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) en Xeljanz (tofacitinib). Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van verscheidene chronische ontstekingsaandoeningen (reumatoïde artritis, artritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis, axiale spondyloartritis, colitis ulcerosa, atopische dermatitis en alopecia areata). De werkzame stoffen in deze geneesmiddelen blokkeren de werking van enzymen die worden aangeduid als Janus-kinasen. Deze enzymen spelen een belangrijke rol in het ontstekingsproces dat optreedt bij deze aandoeningen. Door de werking van de enzymen te blokkeren, helpen de geneesmiddelen de ontsteking en andere symptomen van deze aandoeningen te verminderen.

Sommige JAK-remmers (Jakavi en Inrebic) worden gebruikt voor de behandeling van myeloproliferatieve aandoeningen; de beoordeling had geen betrekking op deze geneesmiddelen. De beoordeling had evenmin betrekking op het gebruik van Olumiant bij de kortetermijnbehandeling van COVID-19, dat ten tijde van de beoordeling door het EMA werd [beoordeeld](#).

Meer over de procedure

De beoordeling van JAK-remmers bij de behandeling van ontstekingsaandoeningen werd op verzoek van de Europese Commissie (EC) in gang gezet [krachtens artikel 20 van Verordening \(EG\) nr. 726/2004](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed op 27 oktober 2022 een aantal aanbevelingen. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde het advies van het Geneesmiddelenbureau vast. Na verdere beoordeling van zijn aanbeveling van oktober 2022 publiceerde het PRAC op 12 januari 2023 een update om de doseringsaanbevelingen voor de geneesmiddelen die het voorwerp zijn van de procedure verder op elkaar af te stemmen. De herziene aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het CHMP, dat zijn goedkeuring hechtte aan het advies van het Geneesmiddelenbureau. Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 10 maart 2023 een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.