

Vedlegg
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

I henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 ba Europakommisjonen 28. januar 2022 byrået uttale seg om markedsføringstillatelsen for Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz burde opprettholdes, endres, suspenderes eller trekkes.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Denne henvisningen gjelder JAK-hemmere som er godkjent til betennelsessykdommer:

- Xeljanz (tofacitinib): revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt, ulcerøs kolitt og juvenil idiopatisk artritt.
- Olumiant (baricitinib): revmatoid artritt, flekkvis alopeci og atopisk dermatitt
- Cibirgo (abrocitinib): atopisk dermatitt
- Jyseleca (filgotinib): revmatoid artritt og ulcerøs kolitt
- Rinvoq (upadacitinib): revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt, ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, ulcerøs kolitt og atopisk dermatitt

Disse legemidlene hemmer forskjellige JAK-isoformer som demper signalering av interleukiner og interferoner, noe som fører til modulasjon av den immune og inflammatoriske responsen.

Bakgrunnen for denne henvisningen er basert på data fra ORAL Surveillance-studien A3921133. Dette er en randomisert fase 3b/4-studie som evaluerer sikkerheten av tofacitinib ved to doser (5 mg og 10 mg to ganger daglig) sammenlignet med TNF-hemmere. Studien er en forpliktelse etter markedsføring til å vurdere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos studiedeltakere fra 50 år med minst én kardiovaskulær risikofaktor med moderat eller alvorlig aktiv revmatoid artritt.

Foreløpige resultater fra ORAL Surveillance-studien ble vurdert i 2019 i en henvisning i henhold til artikkel 20 (EMA/H/A-20/1485), og en foreløpig analyse av sluttresultatene ble inkludert i signalprosedyren (EPITT 19382) som ble avsluttet i juni 2021. PRAC fastslo at tofacitinib er assosiert med økt risiko for venetromboemboli, og at det er en potensiell risiko for økt dødelighet. Dette skyldtes delvis en høyere dødelighetsrate på grunn av alvorlige infeksjoner for tofacitinib og var spesielt åpenbart for pasienter fra 65 år. Videre var det en økt forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser og høyere kreftisiko med tofacitinib enn med TNF-hemmere. Produktinformasjonen for tofacitinib, men ikke for de andre JAK-hemmerne, ble oppdatert i samsvar med dette.

Sluttresultatene fra den avsluttede ORAL Surveillance-studien bekreftet funnene i den foreløpige analysen. Ingen randomiserte kontrollerte studier er avsluttet med de andre JAK-hemmerne for å evaluere de aktuelle sikkerhetsproblemene i særdeleshet. Foreløpige resultater for baricitinib fra observasjonsstudien I4V-MC-B023 (B023) viste imidlertid en økt frekvens av alvorlige kardiovaskulære hendelser og venetromboemboli med baricitinib sammenlignet med TNF-hemmere hos pasienter med revmatoid artritt. Det ble derfor utløst en sikkerhetshenvisning for å vurdere om sikkerhetsspørsmålene vedrørende alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli, alvorlige infeksjoner, kreft og dødelighet hos pasienter med revmatoid artritt med tofacitinib er en klasseeffekt, og for å vurdere virkningen på nytte-risiko-forholdet for JAK-hemmerne som brukes til å behandle kroniske betennelsessykdommer.

Etter vurdering av aktuelt tilgjengelige mekanistiske data, sammen med aktuell kunnskap om stoffenes sikkerhetsprofiler, regnet PRAC de viktigste sikkerhetshendelsene fra tofacitinib-behandling i ORAL

Surveillance-studien som generelle klasseeffekter ved JAK-hemmere. Adhoc-ekspertgruppen støttet dette synet.

Det erkjennes at i hvilken grad tofacitinib-data fra ORAL Surveillance vedrørende alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli, alvorlige infeksjoner, kreft og dødelighet gjelder for alle JAK-hemmere som er godkjent til betennelsessykdommer for alle målpopulasjoner, også avhenger av likhetene mellom de aktuelle populasjonene, herunder hvorvidt det foreligger risikofaktorer for at de observerte bivirkningene forekommer. Studiepopulasjonen i ORAL Surveillance anses som tilstrekkelig lik populasjonene omfattet av artrittindikasjonene for voksne, revmatoid artritt og psoriasisartritt, til at data kan ekstrapoleres. Målpopulasjoner for de andre revmatiske sykdommene og ulcerøs kolitt anses som tilstrekkelig like med hensyn til viktige sykdomskjennetegn og utgangsrisikofaktorer, til at dataene fra ORAL Surveillance er relevante.

Når det gjelder populasjonen med atopisk dermatitt, er utbredelsen av risikofaktorer (herunder alder og komorbiditeter) forskjellig fra en populasjon med revmatoid artritt. Dette kan hovedsakelig forklares ved lavere alder og sykdomsspesifikke forskjeller. Pasienter med atopisk dermatitt har allerede på grunn av sin underliggende sykdom økt risiko for kardiovaskulære komorbiditeter sammenlignet med den generelle befolkningen (f.eks. Ivert et al., 2019). Dette støtter at funnene for revmatoid artritt i ORAL Surveillance-studien kan ekstrapoleres til atopisk dermatitt. Når det gjelder behandling av alvorlig flekkvis alopeci, erkjente PRAC at denne pasientgruppen generelt har færre risikofaktorer for de viktigste alvorlige sikkerhetsresultatene sammenlignet med for eksempel pasienter med revmatoid artritt ettersom de i hvert fall ikke er assosiert med den underliggende sykdommen.

Men som adhoc-ekspertgruppen også påpekte, ville en pasient med risikofaktorer i noen av de tillatte indikasjonene også hatt risikofaktorer i forbindelse med sikkerhetsfunnene som er tema for denne granskningen. JAK-hemmere brukes til indikasjoner som krever kronisk behandling, og de eksponerer potensielt pasienter uten risikofaktorer i lengre tidsperioder. Selv en liten økning i absolutt risiko for alvorlige bivirkninger være derfor klinisk relevant. Disse risikoene overvåkes og vil bli nærmere karakterisert i pågående sikkerhetsstudier etter markedsføring.

Ettersom sikkerhetshendelsene anses som klasseeffekter og risikofaktorene for disse hendelsene kan oppstå i populasjoner behandlet med en av JAK-hemmerne, fastslo PRAC derfor at disse viktige sikkerhetsspørsmålene er relevante for alle godkjente indikasjoner, herunder populasjonene med atopisk dermatitt og flekkvis alopeci.

Virkning av klasseeffekter på nytte-risiko-forholdet til alle JAK-hemmere som granskes

Når det gjelder nytten av JAK-hemmerne, er det ikke framkommet noen nye data i denne granskningen. Generelt virker likevel nytten klinisk relevant også for pasienter som ikke responderer på henholdsvis anti-TNF (i ikke-dermatologiske indikasjoner) eller tidligere systemisk behandling av atopisk dermatitt.

Ettersom data fra ORAL Surveillance-studien antyder at risikoene for de viktigste sikkerhetsresultatene øket med dosen, anbefales det å revidere gjeldende doseringsråd (preparatomtalens pkt. 4.2) for alle preparater for å senke dosen hos pasienter med risikofaktorer for alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli eller kreft, og hos pasienter fra 65 år, avhengig av hva som er relevant.

Advarslene og forsiktighetsreglene (preparatomtalens pkt. 4.4) ble oppdatert for alle produkter i tråd med gjeldende anbefalinger for bruk av tofacitinib basert på ORAL Surveillance-studien. Per i dag anbefales det at tofacitinib brukes bare dersom det ikke finnes egnede behandlingsalternativer hos pasienter over 65 år, hos pasienter som er eller har vært røykere, og hos pasienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer. Forsiktig bruk anbefales hos pasienter med kjente risikofaktorer for venetromboemboli.

Adhoc-ekspertgruppen anbefalte også å skjerpe den foreliggende advarselen for Xeljanz. Den burde angi at preparatet bør brukes med varsomhet hos pasienter som har risikofaktorer og er over 50 år, i samsvar med inklusjonskriteriene for ORAL Surveillance-studien. Pasienter med lignende risikofaktorer som i ORAL Surveillance-studien, er imidlertid allerede omfattet av den foreliggende advarselen for tofacitinib (jf. ovenfor).

De advarslene som ble anbefalt under denne granskningen, omfattet likevel noen oppdateringer av den foreliggende advarselen for tofacitinib:

- Advarselen om alvorlige kardiovaskulære hendelser er oppdatert med *tidligere aterosklerotisk hjerte- og karsykdom* som risikofaktor. Dette støttes av en posthoc-analyse av ORAL Surveillance-studien.
- Advarslene om alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft ble oppdatert for å indikere at risikofaktorene gjelder for *langtidsrøykere*, jf. langtidsrøykerne i ORAL Surveillance-studien.
- Dødelighet av alle årsaker er lagt til som risiko for pasienter fra 65 år.
- Risikofaktorene for venetromboemboli ble oppdatert slik at de ikke omfatter risikofaktorer som overlapper med kreft og alvorlige kardiovaskulære hendelser. Dette er for å unngå avvikende informasjon i advarslene ettersom det gis forskjellige anbefalinger.

For å framheve de viktigste hensynene spesifikt for forskrivere før og under bruk av disse JAK-hemmerne anbefalte PRAC at det ble satt inn en boks med en advarsel i preparatomtalens pkt. 4.4 for å angi hvilke pasientgrupper JAK-hemmere bare bør brukes til dersom det ikke foreligger andre behandlingsalternativer.

Det ble vurdert hvordan sikkerhetsspørsmålene som ble identifisert i ORAL Surveillance-studien, påvirket alle godkjente indikasjoner for alle JAK-hemmere som ble gransket. PRAC erkjente i likhet med adhoc-ekspertgruppen at populasjonen i ORAL Surveillance utgjør en populasjon med høy kardiovaskulær risiko som ikke omfatter personer med lav kardiovaskulær risiko på grunnlag av inklusjonskriterier. Denne utvidede populasjonen med hensyn til kardiovaskulær risiko hadde en gjennomsnittlig sykdomsvarighet med revmatoid artritt på mer enn 10 år (Ytterberg et al. 2022), noe som på mange måter kunne avvike fra de populasjonene i EU som var mål for de godkjente indikasjonene for JAK-hemmere. PRAC merket seg også at de absolutte risikoene som ble observert i ORAL Surveillance-studien, sannsynligvis er mindre i populasjoner med lavere utgangsrisiko. Hovedutfordringen er å anslå de absolutte risikoene i forskjellige pasientgrupper med lavere utgangsrisiko og sykdomskjennetegn for å veie disse risikoene mot den observerte/forventede nytten og finne forholdsmessige risikoreducerende tiltak. I forbindelse med denne evalueringen er det mulig å få en viss veiledning fra posthoc-analysen av undergrupper i ORAL Surveillance-studien, men det er også usikkert i hvilken grad dataene fra ORAL Surveillance for eksempel kan generaliseres til alle populasjoner som er omfattet av de godkjente indikasjonene for JAK-hemmere.

På grunnlag av alle tilgjengelige data og adhoc-ekspertgruppens synspunkt vurderte PRAC at en mer presis metode med mer fokus på lett identifiserbare individuelle risikofaktorer i stedet for å begrense bruken for de aktuelle målpopulasjonene er det foretrukne alternativet for å oppnå et positivt nytte-risiko-forhold uten å frata pasienter med lav risiko for bivirkninger et effektivt behandlingsalternativ. PRAC anbefalte derfor at det ble satt inn advarsler for pasienter med visse risikofaktorer i preparatomtalens pkt. 4.4 for *alle* godkjente JAK-hemmere, slik at forskriverne lettere kan vurdere nytte og risiko for hver enkelt pasient.

For alle preparater anbefalte PRAC dessuten at hovedelementene i det foreliggende opplæringsmaterialet ble oppdatert i samsvar med de risikobegrensende tiltakene som ble anbefalt under denne prosedyren, at de foreliggende sikkerhetsstudiene etter markedsføring ble oppdatert for å

følge med på de nye risikoene som ble identifisert, og at de foreliggende studiene av legemiddelbruken ble oppdatert, eller at nye studier av legemiddelbruken ble iverksatt, dersom det ikke foreligger noen som kan evaluere effekten av de nylig anbefalte risikoreduserende tiltakene. PRAC anerkjente anbefalingen fra adhoc-ekspertgruppen om å vurdere ytterligere legemiddelovervåking. PRAC anså imidlertid ikke slik ytterligere overvåking som nødvendig ettersom det pågår en rekke sikkerhetsstudier etter markedsføring for de fem JAK-hemmerne. PRAC mente at et kjære helsepersonell-brev bør sendes ut til helsepersonell for å informere om de anbefalte risikoreduserende tiltakene.

Nytte-risiko-forhold for individuelle JAK-hemmere som granskes

Cibinco (abrocitinib)

Cibinco er nylig blitt godkjent som behandling av atopisk dermatitt. Når det gjelder nytten, har abrocitinib vist seg å være effektivt for behandling av **atopisk dermatitt**, både i monoterapi- og kombinasjonsstudier. Virkningene hos pasienter som har fått tidligere systemisk behandling med immunsuppressiva, var i samsvar med resultatene i den generelle studiepopulasjonen. Langsiktig forebygging av oppblussing av atopisk dermatitt ble oppnådd hos de fleste pasientene med induksjonsvedlikeholdsregimet. Preparatet er i dag godkjent med en dose på 200 mg en gang daglig som induksjonsbehandling. Målet er å få sykdommen hurtig under kontroll etterfulgt av dosereduksjon til laveste effektive dose for vedlikeholdsbehandling for de fleste pasienter. En startdose på 100 mg én gang daglig anbefales for pasienter fra 65 år, og det henvises til preparatomtalens pkt. 4.4 og 4.8 for andre pasientgrupper som kan dra nytte av en startdose på 100 mg.

Når det gjelder de fastslåtte risikoene, er det begrenset med tilgjengelige langsiktige sikkerhetsdata. Tromboemboliske hendelser, herunder lungeemboli, er likevel allerede angitt som mindre vanlige bivirkninger. Dessuten er herpes zoster, herunder oftalmisk zoster (vanlig), og lungebetennelse (mindre vanlig) allerede angitt som bivirkninger. Når det gjelder alvorlige kardiovaskulære hendelser, er det fortsatt ikke mulig å trekke en endelig konklusjon på grunnlag av foreliggende tilgjengelige data, men det er en tendens til doseavhengighet og en høyere forekomst enn i sammenlignbare studier.

Når det gjelder resultatene fra ORAL Surveillance-studien, viser den at økte risikoer for noen av de viktigste sikkerhetsspørsmålene først ble åpenbare etter mer enn to års behandling. Det er derfor usikkert om abrocitinib er sikkert i det lange løp. Men ettersom resultatene fra denne studien anses som relevante for alle stoffene som er omfattet av denne henvisningen, regnes hovedresultatene som sikkerhetsspørsmål også for abrocitinib. PRAC anbefalte derfor at produktinformasjonen ble oppdatert med advarsler for hele klassen av JAK-hemmere. Det ble dessuten foretatt ytterligere revisjoner av advarslene om kreft og venetromboemboli (preparatomtalens pkt. 4.4) etter at abrocitinibspesifikke data var blitt gransket under denne prosedyren.

Ettersom data fra ORAL Surveillance-studien antyder at risikoene for de viktigste sikkerhetsresultatene av alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli og kreft øker med økt dose, anbefalte PRAC dessuten at dosen (preparatomtalens pkt. 4.2) ble oppdatert med en anbefalt startdose på 100 mg hos pasienter med høyere risikoer for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft, og med en dose på 200 mg hos pasienter som ville ha størst nytte av en høyere dose, dvs. pasienter med høy sykdomsbyrde, men ikke med høyere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli og kreft, eller pasienter med en utilstrekkelig respons på 100 mg. Dosen bør reduseres til 100 mg en gang daglig straks sykdommen er under kontroll. Dessuten anbefalte PRAC å bruke 100 mg en gang daglig hos pasienter fra 65 år.

Jyseleca (filgotinib)

Når det gjelder fastslått nytte av filgotinib, er det støtte i de tilgjengelige dataene for at filgotinib er en effektiv behandling for **revmatoid artritt** og **ulcerøs kolitt**. Generelle data fra innehaveren av markedsføringstillatelsen understøtter dessuten at pasienter med revmatoid artritt eller ulcerøs kolitt som ikke oppnår behandlingsrespons på en TNF-hemmer, fortsatt kan ha nytte av å bruke filgotinib. Den nåværende anbefalte dosen for Jyseleca er 200 mg en gang daglig, og en startdose på 100 mg anbefales hos pasienter fra 75 år.

De viktigste sikkerhetsresultatene av ORAL Surveillance-studien med økt risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser, alvorlige infeksjoner og kreft med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere anses generelt som klasseeffekter som er relevante for alle JAK-hemmere i deres godkjente indikasjoner, og preparatomtalen pkt. 4.4 er oppdatert med advarsler om dette. Preparatomtalen pkt. 4.8 oppdateres videre etter granskning av filgotinibspesifikke data under denne prosedyren med sepsis som bivirkning (frekvens: mindre vanlig).

Ettersom data fra ORAL Surveillance-studien antyder at risikoene for alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli og kreft øker med økt dose, anbefalte PRAC å bruke 100 mg en gang daglig for behandling av revmatoid artritt og for vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt hos pasienter med økt risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft og hos pasienter fra 65 år. Dosen bør økes til 200 mg en gang daglig dersom sykdommen ikke er tilstrekkelig kontrollert. Ved langtidsbehandling bør den lavest effektive dosen brukes.

Olumiant (baricitinib)

Når det gjelder fastslått nytte av baricitinib, finnes det støtte i de tilgjengelige dataene for at baricitinib er en effektiv behandling i sine godkjente indikasjoner.

Når det gjelder **atopisk dermatitt**, ble nytte-risiko-forholdet for baricitinib regnet som positivt hos pasienter behandlet systemisk (ciklosporin) før de fikk baricitinib, basert på kliniske studier. Dupilumab var den andre tilgjengelige godkjente systemiske behandlingen da baricitinib ble anvendt. Det er ikke utført noen direkte sammenligningsstudier med ciklosporin eller dupilumab. Når det gjelder effekt hos pasienter med atopisk dermatitt behandlet systemisk før de fikk baricitinib, omfattet utviklingsprogrammet bare pasienter som er kandidater for systemisk behandling. I All-BARI-AD-datasettet fikk 51 prosent av pasientene forutgående behandling, og én studie ble utført med pasienter som tidligere var behandlet med ciklosporin. I denne studien var det en betydelig større andel av pasienter som nådde EASI75 ved uke 16, enn i placebogruppen, og sekundære resultater støttet disse funnene. Virkningene varte minst fram til uke 52.

Når det gjelder **flekkvis alopeci**, viste to hovedstudier med 1200 voksne med alvorlig flekkvis alopeci at baricitinib effektivt reduserte hårtap sammenlignet med placebo. I disse studiene var omfanget av hårtap etter 36 ukers behandling forbedret fra over 50 prosent til under 20 prosent av hodebunnshår hos 34 prosent av deltakerne som fikk 4 mg baricitinib, og hos 20 prosent av deltakerne som fikk 2 mg baricitinib, sammenlignet med 4 prosent av deltakerne som fikk placebo.

Hovedkilden til sammenligning av sikkerhet mellom baricitinib og TNF-hemmere er observasjonstudien B023 for **revmatoid artritt**. Den antyder en økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser (IRR 0,92; 1,27–2,91) og venetromboemboli (IRR 1,34; 0,84–2,14) for baricitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Denne høyere risikoen for venetromboemboli ble også funnet i en klinisk studie der det ble foretatt direkte sammenligning mellom baricitinib og TNF-hemmere. Venetromboemboli er allerede en angitt/kjent bivirkning for baricitinib og er inkludert i produktinformasjonen. De observerte økte risikoene for alvorlige kardiovaskulære hendelser og venetromboemboli synes dessuten å være de samme for tofacitinib og baricitinib, og når det tas hensyn til klasseeffekten ved JAK-hemmere, anses de viktigste sikkerhetsresultatene av ORAL Surveillance-studien som relevante også for baricitinib.

Endelig foreligger det data som viser at baricitinib har en klinisk relevant effekt også hos pasienter med tidligere utilstrekkelig respons på adalimumab (TNF-hemmer).

De viktigste sikkerhetsresultatene av ORAL Surveillance-studien (økt risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser, alvorlige infeksjoner og kreft (unntatt ikke-malign hudkreft) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere) anses generelt som klasseeffekter ved alle JAK-hemmere. Dessuten viser tilgjengelige data fra den kliniske studien for baricitinib tendenser til økt forekomst av noen av de aktuelle bivirkningene også med baricitinib. PRAC anbefalte derfor at produktinformasjonen ble oppdatert med advarsler for hele klassen av JAK-hemmere, og at de skulle gjelde for alle indikasjoner av baricitinib, herunder indikasjonen for flekkvis alopesi.

Ettersom data fra ORAL Surveillance-studien antyder at risikoene for de viktige sikkerhetsresultatene av alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli og kreft øker med økt dose, er den aktuelle anbefalingen om en dose på 2 mg hos pasienter \geq 75 år oppdatert med en lavere dose på 2 mg en gang daglig for pasienter fra 65 år, og i pasienter med høyere risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft. En dose på 4 mg en gang daglig kan vurderes i tilfelle utilstrekkelig respons.

Rinvoq (upadacitinib)

Den generelle nytten av upadacitinibbehandling anses uendret av den aktuelle prosedyren og er derfor i samsvar med presentasjonen av effektdata i pkt. 5.1 i den godkjente preparatomtalen. Dataene som innehaveren av markedsføringstillatelsen framla, understøtter nytten av upadacitinib også hos pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt som tidligere ikke hadde oppnådd behandlingsrespons på TNF-hemmere.

Når det gjelder **atopisk dermatitt**, har upadacitinib en klinisk relevant effekt, med kort debut, og det gis gjennom munnen. Dessuten er langtidssikkerhet for upadacitinib foreløpig ikke fastslått, noe som utgjør et ytterligere usikkerhetsmoment.

Når det gjelder de nylig godkjente indikasjonene, dvs. ulcerøs kolitt og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, er sikkerhetsprofilen og -spørsmålene vedrørende nytte/risiko som for de andre godkjente indikasjonene.

Konklusjonen i den aktuelle granskningen er at de viktigste sikkerhetsresultatene av dataene fra ORAL Surveillance-studien anses som klasseeffekter ved alle JAK-hemmere. Dessuten gir tilgjengelige kliniske studiedata om upadacitinib videre støtte for at dette er viktige sikkerhetsspørsmål. PRAC anbefalte derfor at produktinformasjonen ble oppdatert med advarsler for hele klassen av JAK-hemmere. Det ble foretatt ytterligere revisjoner av ordlyden i advarsler om alvorlige infeksjoner og kreft i preparatomtalens pkt. 4.4 og preparatomtalens pkt. 4.8 etter granskning av upadacitinibspesifikke data med tilføyelse av sepsis (frekvens: mindre vanlig) og ikke-malign hudkreft (frekvens: vanlig) som bivirkninger.

På grunnlag av doseavhengigheten ved sikkerhetshendelsene i forbindelse med alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli og kreft som ble observert i ORAL Surveillance-studien, og som anses som relevante for klassen av JAK-hemmere, anbefalte PRAC at dosen (preparatomtalens pkt. 4.2) med Rinvoq ble oppdatert med bruk av 15 mg en gang daglig hos pasienter med risikofaktorer for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft som anbefaling for behandling av atopisk dermatitt og vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt. En dose på 30 mg en gang daglig kan vurderes hos pasienter som ville hatt størst nytte av en høyere dose, dvs. pasienter med høy sykdomsbyrde, men ikke med høyere risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft, eller pasienter med utilstrekkelig respons på 15 mg. Det anbefales også å bruke laveste effektive dose under vedlikeholdsbehandling i begge situasjoner.

Xeljanz (tofacitinib)

Når det gjelder fastslått nytte av tofacitinib, finnes det støtte i de tilgjengelige dataene for at tofacitinib er en effektiv behandling i sine godkjente indikasjoner. Innehaveren av markedsføringstillatelsen har nå framlagt dokumentasjon også for effekten av tofacitinib hos pasienter som tidligere er behandlet med TNF-hemmere.

Sluttresultatene av ORAL Surveillance-studien (A3921133) viser en økt forekomst av alvorlige sikkerhetsrisikoer som er kjente bivirkninger av tofacitinib, herunder alvorlige kardiovaskulære hendelser, myokardinfarkt, venetromboemboli, kreft og dødsfall, ikke-malign hudkreft og alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere, og dette mønsteret ble observert for begge godkjente tofacitinibdoser (dvs. 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig). Det ble observert doseavhengighet for flere sikkerhetsresultater, med økte risikoer for dødelighet av alle årsaker, tromboemboliske hendelser og alvorlige infeksjoner ved tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere.

Preparatomtalen for tofacitinib oppdateres med sluttresultatene fra ORAL Surveillance-studien i preparatomtalens pkt. 4.8 og 5.1.

Den foreliggende advarselen om venetromboemboli, kreft og alvorlige kardiovaskulære hendelser i preparatomtalens pkt. 4.4 oppdateres som beskrevet over.

PRAC anbefalte videre at doseanbefalingen på 10 mg to ganger daglig som vedlikeholdsdose hos pasienter med ulcerøs kolitt ble oppdatert i preparatomtalens pkt. 4.2 i samsvar med advarslene om alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft i preparatomtalens pkt. 4.4.

PRAC fastslo generelt at nytte-risiko-forholdet for Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz forblir positivt forutsatt at produktinformasjonen endres og risikoreduserende tiltak anbefalt av PRAC blir iverksatt.

Begrunnelser for PRACs anbefaling

Begrunnelsene er følgende:

- PRAC vurderte prosedyren i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 på grunnlag av legemiddelovervåkingsdata for JAK-hemmerne som brukes til å behandle inflammatoriske sykdommer. De aktuelle preparatene er Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz.
- PRAC vurderte alle dataene som ble framlagt under henvisningen i forbindelse med risikoene for alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli, kreft, alvorlige infeksjoner og dødelighet av alle årsaker. Dette omfattet de svarene innehaverne av markedsføringstillatelsene hadde gitt skriftlig og under muntlige forklaringer samt resultatet fra et møte i adhoc-ekspertgruppen.
- PRAC fastslo på grunnlag av aktuelt tilgjengelige data at den økte risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli, kreft, alvorlige infeksjoner og dødelighet av alle årsaker som ble observert i ORAL Surveillance-studien med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere, anses som klasseeffekter ved JAK-hemmere. PRAC fastslo også at disse sikkerhetsfunnene hos pasienter med revmatoid artritt gjelder for alle godkjente indikasjoner for JAK-hemmerne som ble brukt til å behandle kroniske betennelsesykdommer. Men omfanget av de absolutte risikoene avhenger av bakgrunnsrisikoen i de aktuelle populasjonene.
- For å begrense disse risikoene anbefalte PRAC at det ble satt inn advarsler for alle JAK-hemmerne som var med i denne granskningen, ettersom disse preparatene bare bør brukes

hos pasienter fra 65 år som er eller har vært langtidsrøykere, med tidligere aterosklerotisk hjerte- og karsykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, eller med andre risikofaktorer for kreft (f.eks. nåværende eller tidligere kreft) dersom det ikke finnes egnede behandlingsalternativer. Forsiktig bruk anbefales hos pasienter med andre kjente risikofaktorer for venetromboemboli enn angitt over.

- PRAC anbefalte å revidere aktuelle doseråd or å senke dosen hos visse pasientgrupper med risikofaktorer ettersom forekomsten av alvorlige kardiovaskulære hendelser, venetromboemboli, kreft, alvorlige infeksjoner og dødelighet av alle årsaker er observert på en doseavhengig måte.
 - Når det gjelder Cibinqo, anbefales en lavere startdose hos pasienter med høyere risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft med mulig doseøkning ved utilstrekkelig respons. Den lavere dosen anbefales brukt hos pasienter fra 65 år.
 - Når det gjelder Jyseleca, anbefales det ved behandling av revmatoid artritt og vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt en lavere dose hos pasienter med høyere risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft og hos pasienter fra 65 år med mulig doseøkning ved utilstrekkelig respons.
 - Når det gjelder Olumiant, anbefales det en lavere dose hos pasienter med høyere risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft, for pasienter fra 65 år og hos pasienter med en historikk med kroniske og gjentakende infeksjoner, med mulig doseøkning ved utilstrekkelig respons.
 - Når det gjelder Rinvoq, anbefales det ved behandling av atopisk dermatitt og vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt en lavere dose hos pasienter med høyere risiko for venetromboemboli, alvorlige kardiovaskulære hendelser og kreft og hos pasienter fra 65 år med mulig doseøkning ved utilstrekkelig respons.
 - Når det gjelder Xeljanz, anbefales ikke den høye dosen lenger for behandling av ulcerøs kolitt hos pasienter med risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer og kreft, med mindre det ikke finnes en annen alternativ behandling.
- På grunnlag av de framlagte kliniske dataene anbefalte PRAC å inkludere nye bivirkninger for Jyseleca med tilføyelse av sepsis (frekvens: mindre vanlig) og for Rinvoq med tilføyelse av sepsis (frekvens mindre vanlig) og ikke-malign hudkreft (frekvens: vanlig).
- PRAC anbefalte at hovedelementene i opplæringsmaterialet ble oppdatert i samsvar med dette.
- PRAC anbefalte at risikostyringsplanene, herunder studier av legemiddelbruken, ble oppdatert i samsvar med dette.
- PRAC ble også enig om et kjære helsepersonell-brev og en tidsplan for utsending av det.

På dette grunnlag fastslo PRAC at nytte-risiko-forholdet for Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq og Xeljanz

- er gunstig forutsatt at produktinformasjonen endres og andre risikoreduserende tiltak iverksettes som beskrevet over.

CHMPs uttalelse

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.