

Anexo
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 28 de janeiro de 2022, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a Autorização de Introdução no Mercado de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Este procedimento de consulta diz respeito aos inibidores das JAK aprovados para doenças inflamatórias:

- Xeljanz (tofacitinib) artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (APs), espondilite anquilosante (EA), colite ulcerosa (CU) e artrite idiopática juvenil (AIJ).
- Olumiant (baricitinib): AR, alopecia areata (AA) e dermatite atópica (DA)
- Cibinqo (abrocitinib): DA
- Jyseleca (filgotinib): AR e CU
- Rinvoq (upadacitinib) AR, APs, EA, espondiloartrite axial não radiográfica (nr-axSpA), CU e DA

Estes medicamentos inibem diferentes isoformas das JAK, o que atenua a sinalização de interleucinas e interferões, resultando na modulação da resposta imunitária e inflamatória.

Os fundamentos deste procedimento de consulta baseiam-se em dados do estudo ORAL Surveillance A3921133. Trata-se de um estudo aleatorizado de fase 3b/4 que avalia a segurança do tofacitinib em duas doses (5 mg e 10 mg duas vezes por dia) versus inibidores de TNF. O estudo é um compromisso pós-comercialização para avaliar o risco de acontecimentos cardiovasculares em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular com AR ativa moderada ou grave.

Os resultados intercalares do estudo ORAL Surveillance foram avaliados em 2019 num procedimento de consulta nos termos do artigo 20.º (EMA/H/A-20/1485) e uma análise preliminar dos resultados finais foi incluída no procedimento de sinal (EPITT n.º 19382), que terminou em junho de 2021. O PRAC concluiu que o tofacitinib está associado a aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) e que existe um risco potencial de aumento da mortalidade. Este aumento deveu-se, em parte, a uma taxa de mortalidade mais elevada devido a infeções graves com tofacitinib e foi particularmente aparente em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Além disso, verificou-se um aumento da incidência de acontecimentos adversos cardíacos major (MACE) e um risco mais elevado de malignidade com o tofacitinib, em comparação com inibidores de TNF. A IM do tofacitinib, mas não dos outros inibidores das JAK, foi atualizada em conformidade.

Os resultados finais do estudo ORAL Surveillance concluído confirmaram os resultados observados na análise preliminar. Não foram concluídos estudos controlados e aleatorizados com os outros inibidores das JAK para avaliar especificamente as preocupações de segurança de interesse. No entanto, os resultados preliminares sobre o baricitinib foram disponibilizados a partir do estudo observacional I4V-MC-B023 (B023) que demonstrou uma taxa aumentada de MACE e TEV com o baricitinib em comparação com os inibidores de TNF em doentes com AR. Por conseguinte, foi desencadeada uma consulta de segurança para avaliar se as preocupações de segurança relativas a MACE, TEV, infeções graves, malignidade e mortalidade observadas em doentes com artrite reumatoide com tofacitinib são um efeito de classe e para avaliar o seu impacto na relação benefício-risco dos inibidores das JAK utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crónicas.

Na sequência da avaliação dos dados mecanísticos atualmente disponíveis, juntamente com o conhecimento atual dos perfis de segurança destas substâncias, o PRAC considerou os principais eventos de segurança observados durante o tratamento com tofacitinib no estudo ORAL Surveillance como efeitos gerais da classe dos inibidores das JAK. Este parecer foi igualmente apoiado pelo Grupo de Peritos Ad Hoc.

Reconhece-se que a medida em que os dados do ORAL Surveillance do tofacitinib relativos aos MACE, TEV, infeções graves, malignidade e mortalidade são aplicáveis a todos os inibidores das JAK aprovados para doenças inflamatórias, em todas as populações-alvo, depende também das semelhanças das respetivas populações, incluindo a presença de fatores de risco para a ocorrência dos acontecimentos adversos observados. Globalmente, a população do estudo ORAL Surveillance é considerada suficientemente semelhante às populações abrangidas pelas indicações de artrite adulta AR e APs para permitir a extrapolação dos dados. As populações-alvo das outras doenças reumáticas e de CU são consideradas suficientemente semelhantes, no que diz respeito às características importantes da doença e aos fatores de risco basais, para que os dados do ORAL Surveillance sejam relevantes.

Para a população com DA, a prevalência de fatores de risco (incluindo idade e comorbidades) é diferente em comparação com uma população com AR, o que se explica principalmente por uma idade inferior e diferenças específicas das doenças. Os doentes com DA já apresentam, devido à sua doença subjacente, um risco aumentado de comorbidades cardiovasculares em comparação com a população em geral (e.g. Ivert et al., 2019), o que apoia a extrapolação dos resultados de AR no estudo ORAL Surveillance para DA. Relativamente ao tratamento da AA grave, o PRAC reconheceu que, de um modo geral, este grupo de doentes apresenta menos fatores de risco para os resultados graves principais em termos de segurança em comparação com, por exemplo, doentes com AR, uma vez que estes não estão, pelo menos, associados à doença subjacente.

No entanto, tal como também salientado pelo Grupo de Peritos Ad Hoc, se um doente apresentar fatores de risco em qualquer uma das indicações autorizadas, o doente estará igualmente em risco no que se refere aos resultados de segurança no centro desta revisão. Os inibidores das JAK são utilizados para indicações que requerem tratamento crónico, expondo potencialmente os doentes sem fatores de risco durante períodos de tempo prolongados. Assim, mesmo um pequeno aumento no risco absoluto de acontecimentos adversos graves pode ser clinicamente relevante. Estes riscos são monitorizados e continuarão a ser caracterizados nos PASS em curso.

Por conseguinte, uma vez que os acontecimentos de segurança são considerados efeitos de classe e dado que os fatores de risco para estes acontecimentos podem surgir em populações tratadas com qualquer um dos inibidores das JAK, o PRAC concluiu que estas preocupações de segurança importantes são relevantes para todas as indicações aprovadas, incluindo as populações com DA e AA.

Impacto dos efeitos de classe na relação benefício-risco de todos os inibidores das JAK em análise

No que respeita aos benefícios dos inibidores das JAK, não surgiram novos dados no âmbito desta revisão. Mais importante ainda, em geral, os seus benefícios parecem ser também clinicamente relevantes para os indivíduos que não respondem ao tratamento anti-TNF (nas indicações não dermatológicas) ou ao tratamento sistémico prévio de DA, respetivamente.

Uma vez que os dados do estudo ORAL Surveillance sugerem que os riscos para os principais resultados de segurança aumentam com a dose, recomenda-se a revisão da recomendação de posologia atual (secção 4.2 do RCM) para todos os medicamentos, de modo a reduzir a dose em doentes com fatores de risco de MACE, TEV ou malignidade e em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, conforme aplicável.

As advertências e precauções especiais (secção 4.4 do RCM) foram atualizadas para todos os medicamentos, de forma a estarem de acordo com as recomendações atuais de utilização de tofacitinib com base no estudo ORAL Surveillance. Atualmente, recomenda-se que o tofacitinib apenas seja utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas em doentes com mais de 65 anos de idade, em doentes que fumam ou fumaram no passado e em doentes com outros fatores de risco cardiovasculares. Recomenda-se a utilização cautelosa em doentes com fatores de risco conhecidos de TEV.

O Grupo de Peritos Ad Hoc (AHEG) também recomendou o reforço da advertência existente do Xeljanz de modo a afirmar que o medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco e idade superior a 50 anos, de acordo com os critérios de inclusão do estudo ORAL Surveillance. No entanto, os doentes com fatores de risco semelhantes aos incluídos no estudo ORAL Surveillance já são visados pela advertência existente do tofacitinib, tal como supramencionado.

As advertências recomendadas durante esta revisão continuaram a incluir algumas atualizações da advertência existente para o tofacitinib:

- A advertência sobre os MACE é atualizada de modo a incluir o *historial de doença cardiovascular aterosclerótica* como fator de risco, tal como suportado por uma análise post hoc do estudo Oral Surveillance.
- As advertências sobre MACE e malignidade foram atualizadas para indicar que os fatores de risco se aplicam a fumadores de longa duração de acordo com a longa duração do tabagismo para os doentes do estudo ORAL Surveillance.
- A mortalidade total tem um risco acrescido para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos.
- Os fatores de risco de TEV foram atualizados para excluir os que se sobreponham a malignidade e MACE, a fim de evitar informações discrepantes nas advertências, uma vez que são fornecidas recomendações diferentes.

A fim de destacar especificamente as considerações mais importantes para os prescritores antes e durante a utilização destes inibidores das JAK, o PRAC recomendou a adição de uma advertência em caixa na secção 4.4 do RCM para indicar os grupos de doentes para os quais os inibidores das JAK só devem ser utilizados caso não estejam disponíveis outras alternativas de tratamento.

Foi considerado o impacto das preocupações de segurança identificadas no estudo ORAL Surveillance em todas as indicações aprovadas para todos os inibidores das JAK em análise. O PRAC reconheceu o facto de, tal como também salientado pelo AHEG, a população do ORAL Surveillance ser constituída por uma população de alto risco CV que não incluiu indivíduos com um baixo risco CV, com base nos critérios de inclusão. Esta população enriquecida em relação ao risco CV teve uma duração média da doença de AR superior a 10 anos (Ytterberg et al. 2022), que poderá, em muitos aspetos, diferir das populações da UE visadas pelas indicações de inibidores das JAK aprovadas. O PRAC também observou que a magnitude dos riscos absolutos observada no estudo ORAL Surveillance é provavelmente menor em populações com um risco basal mais baixo. O principal desafio consiste em estimar a magnitude dos riscos absolutos em diferentes grupos de doentes com um risco basal mais baixo, e as características da doença para ponderar estes riscos face aos benefícios observados/esperados e chegar a uma conclusão sobre medidas proporcionais de mitigação dos riscos. Para esta avaliação, podem ser obtidas algumas orientações a partir da análise post hoc de subgrupos no estudo ORAL Surveillance, mas também existem incertezas decorrentes, por exemplo, do grau de generalização dos dados do ORAL Surveillance a todas as populações visadas pelas indicações de inibidores das JAK aprovadas.

Tendo em conta todos os dados disponíveis e o parecer do AHEG, o PRAC considerou que uma abordagem que vise uma maior precisão e se centre em fatores de risco individuais facilmente identificáveis, em vez de limitar a utilização nas respetivas populações-alvo, é a opção preferida para manter uma relação benefício-risco positiva sem privar os doentes com baixo risco de acontecimentos adversos de uma opção de tratamento eficaz. Por conseguinte, o PRAC recomendou a implementação de advertências aplicáveis aos doentes com determinados fatores de risco na secção 4.4 do RCM de todos os inibidores das JAK aprovados para ajudar os prescritores na sua avaliação dos benefícios e riscos para o doente individual.

Para todos os medicamentos, o PRAC recomendou também atualizações dos elementos-chave dos materiais educacionais existentes de acordo com as medidas de minimização do risco recomendadas durante este procedimento, para atualizar os PASS existentes em vigor para monitorizar os novos riscos identificados e para atualizar os estudos de utilização do medicamento (EUM) existentes, ou para implementar um novo EUM, caso não esteja um em vigor para avaliar a eficácia das novas medidas de minimização do risco recomendadas. O PRAC reconheceu a recomendação do AHEG para considerar atividades de farmacovigilância adicionais. No entanto, o PRAC não considerou essas atividades adicionais necessárias, uma vez que existe um conjunto de PASS em curso para os 5 inibidores das JAK. O PRAC concordou que deve ser distribuída uma CDPS ao PS, a fim de informar sobre as medidas de minimização do risco recomendadas.

Relação benefício-risco de inibidores individuais das JAK em análise

Cibinqo (abrocitinib)

O Cibinqo foi recentemente aprovado para o tratamento de DA. No que respeita ao benefício, o abrocitinib demonstrou ser eficaz no tratamento de DA; tanto em monoterapia como em estudos combinados. Os efeitos em doentes que receberam tratamento imunossupressor sistémico prévio foram consistentes com os resultados na população global do estudo. A prevenção a longo prazo da exacerbação de DA foi alcançada na maioria dos doentes com o regime de manutenção e indução. O medicamento está atualmente aprovado com uma posologia para a utilização de 200 mg, uma vez por dia, como tratamento de indução, com o objetivo de alcançar rapidamente o controlo da doença, seguido de uma redução da dose para a dose mínima eficaz no tratamento de manutenção para a maioria dos doentes. Recomenda-se uma dose inicial de 100 mg, uma vez por dia, para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e existe uma referência às secções 4.4 e 4.8 do RCM para outros grupos de doentes que podem beneficiar de uma dose inicial de 100 mg.

Relativamente aos riscos estabelecidos, os dados disponíveis de segurança a longo prazo são limitados. No entanto, os acontecimentos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar, já estão listados como RAM pouco frequentes. Além disso, o herpes zoster, incluindo zoster oftálmico (frequente), e a pneumonia (pouco frequente), já estão listados como RAM. Para os MACE, embora os dados atualmente disponíveis ainda não estejam consolidados para uma conclusão final, existe uma tendência para uma dependência da dose e uma ocorrência mais elevada do que no ramo comparativo nos estudos.

Tendo em conta os resultados do ORAL Surveillance, que demonstrou que o aumento dos riscos para algumas das preocupações de segurança principais só se tornou aparente após mais de 2 anos de tratamento, existem incertezas relativamente à segurança a longo prazo com o abrocitinib. No entanto, uma vez que os resultados deste estudo são considerados relevantes para todas as substâncias abrangidas por esta consulta, os principais resultados são também considerados preocupações de segurança para o abrocitinib. Por conseguinte, foram recomendadas atualizações da informação do medicamento pelo PRAC para implementar advertências na classe de inibidores das JAK.

Foram também efetuadas outras revisões das advertências sobre malignidade e TEV (secção 4.4 do RCM) na sequência da revisão de dados específicos do abrocitinib durante este procedimento.

Além disso, uma vez que os dados do estudo ORAL Surveillance sugerem que os riscos para os principais resultados de segurança dos MACE, TEV e malignidade aumentam com a dose, o PRAC recomendou a atualização da posologia (secção 4.2 do RCM) para recomendar uma dose inicial de 100 mg em doentes com maior risco de TEV, MACE e malignidade e para indicar que pode ser considerada a dose de 200 mg em doentes que mais beneficiariam de uma dose mais elevada, ou seja, doentes com uma carga de doença elevada, mas que não apresentam um risco mais elevado de MACE, TEV e malignidade, ou doentes com uma resposta inadequada a 100 mg. A dose deve ser reduzida para 100 mg, uma vez por dia, após o controlo da doença. Além disso, o PRAC recomendou a utilização de 100 mg, uma vez por dia, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Jyseleca (filgotinib)

No que respeita ao benefício estabelecido do filgotinib, os dados disponíveis suportam que o filgotinib é um tratamento eficaz para **RA** e **UC**. Além disso, os dados globais apresentados pelo titular da AIM sustentam que, para os doentes com AR ou CU, que não conseguiram obter uma resposta terapêutica a um inibidor de TNF, ainda podem beneficiar da utilização de filgotinib. A dose atualmente recomendada para o Jyseleca é de 200 mg, uma vez por dia, sendo recomendada uma dose inicial de 100 mg em doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

No geral, os principais resultados de segurança do estudo ORAL Surveillance com aumento do risco de TEV, MACE, infeções graves e malignidade com tofacitinib versus inibidores de TNF são considerados efeitos de classe relevantes para todos os inibidores das JAK nas suas indicações aprovadas e a secção 4.4 do RCM é atualizada para implementar advertências de classe. Além disso, a secção 4.8 do RCM é atualizada após a revisão dos dados específicos do filgotinib durante este procedimento, para adicionar a sépsis como uma RAM (frequência: pouco frequente).

Uma vez que os dados do estudo ORAL Surveillance sugerem que os riscos de MACE, TEV e malignidade aumentam com a dose, o PRAC recomendou a utilização de 100 mg, uma vez por dia, para o tratamento da AR e para o tratamento de manutenção de CU, em doentes com aumento do risco de TEV, MACE, malignidade e em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Em caso de controlo insuficiente da doença, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez por dia. Para o tratamento a longo prazo, deve ser utilizada a menor dose eficaz.

Olumiant (baricitinib)

No que respeita aos benefícios estabelecidos do baricitinib, os dados disponíveis suportam que o baricitinib é um tratamento eficaz nas suas indicações aprovadas.

Para a **DA**, a relação benefício-risco do baricitinib foi considerada positiva em doentes tratados com terapêutica sistémica (ciclosporina) antes do baricitinib, com base em estudos clínicos. O dupilumab foi a segunda terapêutica sistémica aprovada disponível no momento da aplicação do baricitinib. Não foram realizados estudos de comparação direta com ciclosporina ou dupilumab. Relativamente à eficácia em doentes com DA tratados com terapêutica sistémica antes do baricitinib, o programa de desenvolvimento incluiu doentes que são candidatos apenas a terapêutica sistémica. No conjunto de dados All BARI AD, 51 % dos doentes receberam tratamento prévio, e foi realizado um estudo em doentes previamente tratados com ciclosporina. Neste estudo, a percentagem de doentes que atingiu o EASI75 na semana 16 foi significativamente maior do que no placebo, e os resultados secundários suportaram estes resultados. Os efeitos tiveram uma duração de, pelo menos, 52 semanas.

Para a **AA**, dois estudos principais em 1200 adultos com alopecia areata grave mostraram que o baricitinib foi eficaz na redução da perda de cabelo em comparação com o placebo. Nestes estudos,

após 36 semanas de tratamento, a extensão da perda de cabelo melhorou de mais de 50 % para menos de 20 % de cabelo do couro cabeludo em 34 % dos participantes que tomaram 4 mg de baricitinib e em 20 % dos participantes que tomaram 2 mg de baricitinib, em comparação com 4 % dos participantes que receberam o placebo.

Atualmente, a principal fonte para a comparação da segurança entre o baricitinib e inibidores de TNF provém do estudo observacional B023 de **RA**, que sugere um aumento do risco de MACE (IRR 0,92; 1,27-2,91) e de TEV (IRR 1,34; 0,84-2,14) para o baricitinib versus inibidores de TNF. Este risco mais elevado de TEV foi também encontrado num ensaio clínico que comparou diretamente o baricitinib com inibidores de TNF. O TEV já se encontra listado/conhecido como RAM para o baricitinib e está incluído na IM. Além disso, o aumento dos riscos de MACE e TEV observado parece ser consistente no tofacitinib e no baricitinib e tendo em conta o suposto efeito da classe de inibidores das JAK; os resultados de segurança principais do estudo ORAL Surveillance são também considerados relevantes para o baricitinib. Por último, existem dados que demonstram que o baricitinib também tem um efeito clinicamente relevante em doentes com uma resposta previamente inadequada ao adalimumab (inibidores de TNF).

Em geral, os principais resultados de segurança do estudo ORAL Surveillance (aumento do risco de TEV, MACE, infeções graves e malignidade [excluindo CPNM] com tofacitinib versus inibidores de TNF) são considerados efeitos de classe de todos os inibidores das JAK. Além disso, os dados dos estudos clínicos disponíveis sobre o baricitinib mostram uma tendência de aumento da incidência de alguns dos acontecimentos adversos de interesse também com o baricitinib. Por conseguinte, o PRAC recomendou a atualização da informação do medicamento para implementar advertências em toda a classe de inibidores das JAK e para aplicar a todas as indicações de baricitinib, incluindo a indicação de AA.

Uma vez que os dados do estudo ORAL Surveillance sugerem que os riscos para os principais resultados de segurança dos MACE, TEV e malignidade aumentam com a dose, a recomendação atual de utilizar a dose de 2 mg em doentes com idade ≥ 75 anos é atualizada para recomendar a utilização de uma dose mais baixa de 2 mg, uma vez por dia, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos e em doentes com risco mais elevado de TEV, MACE e malignidade. Em caso de resposta inadequada, pode ser considerada uma dose de 4 mg uma vez por dia.

Rinvoq (upadacitinib)

O benefício global do tratamento com upadacitinib é considerado inalterado pelo procedimento atual e, por conseguinte, consistente com a apresentação de dados de eficácia na secção 5.1 do RCM aprovado. Os dados apresentados pelo titular da AIM também suportam os benefícios do upadacitinib em doentes com AR, APs e EA que não conseguiram obter anteriormente uma resposta terapêutica aos inibidores de TNF.

Relativamente à **DA**, o upadacitinib tem uma eficácia clinicamente relevante, de início rápido, e é administrado de forma oral. Além disso, a segurança a longo prazo do upadacitinib não está atualmente estabelecida, o que constitui uma incerteza adicional.

Para as indicações recentemente aprovadas (ou seja, CU e nr-axSpA), o perfil de segurança e as preocupações relativas à relação benefício-risco são consistentes com o das outras indicações aprovadas.

Tal como concluído na revisão atual, os principais resultados de segurança dos dados do estudo ORAL Surveillance são considerados efeitos de classe de todos os inibidores das JAK. Além disso, os dados dos estudos clínicos disponíveis sobre o upadacitinib suportam ainda que estas são as principais preocupações de segurança. Por conseguinte, foram recomendadas atualizações da informação do medicamento pelo PRAC para implementar advertências na classe de inibidores das JAK. Foram efetuadas outras revisões da redação das advertências sobre infeções graves e malignidade nas

secções 4.4 e 4.8 do RCM, na sequência da revisão dos dados específicos do upadacitinib para adicionar sépsis (frequência: pouco frequente) e CPNM (frequência: frequente) como RAM.

Dada a dependência da dose dos acontecimentos de segurança dos MACE, TEV e malignidade observados no estudo ORAL Surveillance que são considerados relevantes para a classe de inibidores das JAK, o PRAC recomendou a atualização da posologia (secção 4.2 do RCM) do Rinvoq para recomendar, para o tratamento de DA e para o tratamento de manutenção de CU, a utilização de 15 mg, uma vez por dia, em doentes com fatores de risco de TEV, MACE e malignidade. Pode ser considerada uma dose de 30 mg, uma vez por dia, em doentes que beneficiariam mais de uma dose superior, ou seja, doentes com uma carga de doença elevada, mas que não apresentam um risco mais elevado de TEV, MACE e malignidade, ou em doentes com uma resposta inadequada a 15 mg. É também recomendada uma dose eficaz mais baixa durante o tratamento de manutenção em ambos os contextos.

Xeljanz (tofacitinib)

No que respeita aos benefícios estabelecidos do tofacitinib, os dados disponíveis suportam que este é um tratamento eficaz nas suas indicações aprovadas. O titular da AIM forneceu agora apoio também para a eficácia do tofacitinib em doentes previamente tratados com inibidores de TNF.

Os resultados finais do estudo ORAL Surveillance (A3921133) mostram um aumento da incidência de grandes riscos de segurança que são RAM conhecidas de tofacitinib, incluindo MACE, IM, TEV, malignidade e morte, CPNM e infeções graves em doentes tratados com tofacitinib em comparação com inibidores de TNF, tendo este padrão sido observado para ambas as doses de tofacitinib aprovadas (ou seja, 5 mg, duas vezes por dia, e 10 mg, duas vezes por dia). Foi observada dependência da dose para vários resultados de segurança, com um aumento dos riscos de mortalidade total, eventos tromboembólicos e infeções graves com tofacitinib 10 mg, duas vezes por dia, em comparação com o tofacitinib 5 mg, duas vezes por dia, e inibidores de TNF.

O RCM do tofacitinib é atualizado de modo a incluir os resultados finais do estudo ORAL Surveillance nas secções 4.8 e 5.1 do RCM.

A advertência existente sobre TEV, malignidade e MACE na secção 4.4 do RCM é atualizada tal como descrito acima.

Além disso, o PRAC recomendou a atualização da recomendação posológica da dose de manutenção de 10 mg, duas vezes por dia, em doentes com CU na secção 4.2 do RCM, a fim de estar de acordo com as advertências sobre MACE e malignidade na secção 4.4 do RCM.

No geral, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz permanece positiva, sob reserva das alterações à informação do medicamento e da implementação das medidas de minimização do risco recomendadas pelo PRAC.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC considerou o procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância para inibidores das JAK utilizados no tratamento de doenças inflamatórias. Os medicamentos em causa são o Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz.
- O PRAC considerou a totalidade dos dados apresentados durante a consulta em relação aos riscos de acontecimentos cardiovasculares adversos major (MACE), tromboembolismo venoso (TEV), malignidade, infeções graves e mortalidade total. Tal incluiu as respostas apresentadas

pelos titulares de autorizações de introdução no mercado por escrito e durante as explicações orais, bem como o resultado de uma reunião do grupo de peritos ad hoc.

- O PRAC concluiu que, com base nos dados atualmente disponíveis, o aumento do risco de MACE, TEV, malignidade, infeções graves e mortalidade total observado no estudo ORAL Surveillance com tofacitinib em comparação com inibidores de TNF são considerados efeitos de classe de inibidores das JAK. O PRAC também concluiu que estes resultados de segurança observados em doentes com artrite reumatoide se aplicam a todas as indicações aprovadas para inibidores das JAK utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crónicas. No entanto, a magnitude do risco absoluto depende do risco de predisposição nas respetivas populações.
- Para minimizar estes riscos, o PRAC recomendou a implementação de advertências para todos os inibidores das JAK incluídas nesta revisão de que estes medicamentos só devem ser utilizados em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, que fumam atualmente ou fumaram a longo prazo no passado, com historial de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, ou com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, malignidade atual ou historial de malignidade) se não estiverem disponíveis alternativas adequadas de tratamento. Recomenda-se a utilização cuidadosa em doentes com fatores de risco conhecidos de TEV, para além dos indicados acima.
- O PRAC recomendou a revisão das recomendações de posologia atuais para reduzir a dose em determinados grupos de doentes com fatores de risco, uma vez que foi observada a ocorrência de MACE, TEV, malignidade, infeções graves e mortalidade total de forma dependente da dose.
 - Para o Cibinqo, recomenda-se uma dose inicial mais baixa em doentes com um maior risco de TEV, MACE e malignidade, com a possibilidade de um aumento da dose no caso de uma resposta inadequada. A dose mais baixa é recomendada para doentes com idade igual ou superior a 65 anos.
 - Para o Jyseleca, no tratamento da AR e para o tratamento de manutenção de CU, recomenda-se uma dose mais baixa em doentes com maior risco de TEV, MACE e malignidade e em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com a possibilidade de um aumento da dose no caso de uma resposta inadequada.
 - Para o Olumiant, é recomendada uma dose mais baixa para os doentes com maior risco de TEV, MACE e malignidade, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos e em doentes com historial de infeções crónicas e recorrentes, com possibilidade de aumento da dose em caso de resposta inadequada.
 - Para o Rinvoq, no tratamento da DA e no tratamento de manutenção de CU, recomenda-se uma dose mais baixa em doentes com maior risco de TEV, MACE, malignidade e em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com a possibilidade de um aumento da dose no caso de uma resposta inadequada.
 - No caso do Xeljanz, a dose elevada deixa de ser recomendada para o tratamento de doentes com colite ulcerosa com fatores de risco CV e malignidade, a menos que não esteja disponível um tratamento alternativo adequado.
- Com base nos dados clínicos apresentados, o PRAC recomendou a inclusão de novas reações adversas para o Jyseleca com a adição de sépsis (frequência: pouco frequente) e para o Rinvoq com a adição de sépsis (frequência: pouco frequente) e cancro da pele não maligno (frequência: frequente).

- O PRAC recomendou a atualização dos elementos-chave dos materiais educacionais em conformidade.
- O PRAC recomendou atualizações dos planos de gestão dos riscos, incluindo estudos de utilização do medicamento em conformidade.
- O PRAC também aprovou uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, assim como os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz

- é favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e de outras medidas de minimização do risco, conforme descrito acima.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.