

**Annexe**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Le 28 janvier 2022, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'émettre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

La présente procédure de saisine concerne les inhibiteurs de JAK approuvés pour le traitement des troubles inflammatoires:

- Xeljanz (tofacitinib) polyarthrite rhumatoïde (PR), rhumatisme psoriasique (RP), spondylarthrite ankylosante (SA), rectocolite hémorragique (RCH) et arthrite juvénile idiopathique (AJI).
- Olumiant (baricitinib): PR, alopecie areata (AA) et dermatite atopique (DA)
- Cibinqo (abrocitinib): DA
- Jyseleca (filgotinib): PR et RCH
- Rinvoq (upadacitinib): PR, RP, SA, spondylarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA), RCH et DA

Ces médicaments inhibent différentes isoformes de JAK, ce qui atténue la signalisation des interleukines et des interférons, entraînant une modulation de la réponse immunitaire et inflammatoire.

Le contexte de cette procédure de saisine est basé sur les données de l'étude ORAL Surveillance A3921133. Il s'agit d'une étude randomisée de phase 3b/4 qui évalue la sécurité du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport à un inhibiteur du TNF. L'étude est un engagement post-commercialisation visant à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires chez les sujets âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé à une PR modérément ou sévèrement active.

Les résultats intermédiaires de l'étude ORAL Surveillance ont été évalués en 2019 dans le cadre d'une procédure de saisine au titre de l'article 20 (EMA/H/A-20/1485) et une analyse préliminaire des résultats finaux a été incluse dans la procédure de signal (EPITT 19382) qui s'est achevée en juin 2021. Le PRAC a conclu que le tofacitinib est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) et qu'il existe un risque potentiel de mortalité accrue. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé dû à des infections graves pour le tofacitinib, un fait particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus. En outre, une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) fut constatée dont un risque plus élevé de malignité avec le tofacitinib par rapport à un inhibiteur du TNF. Les informations sur le produit propres au tofacitinib ont été mises à jour en conséquence, ce qui n'est pas le cas des autres inhibiteurs de JAK.

Les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance achevée ont confirmé les résultats observés lors de l'analyse préliminaire. Aucune étude contrôlée randomisée n'a été menée avec les autres inhibiteurs de JAK pour évaluer spécifiquement les préoccupations en matière de sécurité dignes d'intérêt.

Cependant, les résultats préliminaires sur le baricitinib issus de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023) ont montré une augmentation du taux d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de TEV avec le baricitinib par rapport à un inhibiteur du TNF chez les patients atteints de PR. Une saisine relative à la sécurité a donc été lancée afin d'évaluer si les problèmes de sécurité liés aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV, aux infections graves, aux tumeurs

malignes et à la mortalité observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec le tofacitinib sont un effet propre à la classe et d'évaluer leur impact sur le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques.

Suite à l'évaluation des données mécanistiques actuellement disponibles, ainsi que des connaissances actuelles des profils de sécurité de ces substances, le PRAC a pris en considération les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance comme des effets généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK. Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts ad hoc.

Il est reconnu que la mesure dans laquelle les données de l'étude ORAL Surveillance sur le tofacitinib en ce qui concerne les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, la TEV, les infections graves, les tumeurs malignes et la mortalité sont applicables à tous les inhibiteurs de JAK approuvés pour les maladies inflammatoires, dans l'ensemble des populations cibles, dépend également des similitudes des populations respectives, y compris de la présence de facteurs de risque pour la survenue des événements indésirables observés. Dans l'ensemble, la population de l'étude ORAL Surveillance est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les indications de la PR et de la RP pour l'arthrite adulte, afin de permettre l'extrapolation des données. Les populations cibles des autres maladies rhumatismales et de la RCH sont considérées comme suffisamment similaires, en ce qui concerne les caractéristiques importantes de la maladie et les facteurs de risque de référence, pour que les données de l'étude ORAL Surveillance soient pertinentes.

Pour la population atteinte de DA, la prévalence des facteurs de risque (y compris l'âge et les comorbidités) est différente de celle d'une population atteinte de PR, ce qui s'explique principalement par un âge moins avancé et des différences spécifiques à la maladie. Les patients atteints de DA sont déjà affaiblis par leur maladie sous-jacente présentant un risque accru de comorbidités cardiovasculaires par rapport à la population générale (par exemple, Ivert et al., 2019), ce qui étaye l'extrapolation des résultats de l'étude ORAL Surveillance pour les patients atteints de PR à ceux atteints de DA. En ce qui concerne le traitement de l'AA sévère, le PRAC a reconnu que ce groupe de patients présente généralement moins de facteurs de risque pour les principaux résultats graves en matière de sécurité que les patients atteints de PR, par exemple, étant donné qu'ils ne sont au moins pas associés à la maladie sous-jacente.

Néanmoins, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, si un patient présente des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de cet examen. Les inhibiteurs de JAK sont utilisés pour des indications nécessitant un traitement chronique, exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves peut être cliniquement pertinente. Ces risques sont surveillés et seront davantage caractérisés dans les études de sécurité post-autorisation en cours.

Par conséquent, étant donné que les événements de sécurité sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les populations traitées par n'importe lequel des inhibiteurs de JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de sécurité sont pertinentes pour toutes les indications approuvées, y compris pour les populations DA et AA.

### **Examen de l'impact des effets propres à la classe sur le rapport bénéfice/risque de tous les inhibiteurs de JAK**

En ce qui concerne les bénéfices des inhibiteurs de JAK, aucune nouvelle donnée n'est apparue dans le cadre de cet examen. Il est important de noter que, d'une manière générale, leurs bénéfices semblent

également cliniquement pertinents pour les sujets ne répondant pas respectivement à un traitement anti-TNF (dans les indications non dermatologiques) ou à un précédent traitement anti-DA systémique.

Dans la mesure où les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques pour les principaux résultats de sécurité augmentent avec la dose, il est recommandé de réviser les recommandations posologiques actuelles (rubrique 4.2 du RCP) pour tous les produits, afin de réduire la dose chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV ou de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus, selon le cas.

Les mises en garde et précautions particulières (rubrique 4.4 du RCP) ont été mises à jour pour tous les médicaments afin de les aligner sur les recommandations actuelles d'utilisation du tofacitinib fondées sur l'étude ORAL Surveillance. Actuellement, il est recommandé de n'utiliser le tofacitinib que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans, chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs, et chez les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une utilisation prudente est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque connus de TEV.

Le groupe d'experts ad hoc a également recommandé de renforcer la mise en garde existante pour le Xeljanz afin d'indiquer que le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque et âgés de plus de 50 ans, conformément aux critères d'inclusion de l'étude ORAL Surveillance. Cependant, les patients présentant des facteurs de risque similaires à ceux inclus dans l'étude ORAL Surveillance sont déjà visés par la mise en garde existante relative au tofacitinib, comme indiqué ci-dessus.

Les mises en garde recommandées au cours de cet examen comprenaient toujours certaines mises à jour de la mise en garde existante pour le tofacitinib :

- La mise en garde relative aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs est mise à jour pour inclure *les antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques* en tant que facteur de risque, comme le confirme une analyse post-hoc de l'étude ORAL Surveillance.
- Les mises en garde relatives aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs et aux tumeurs malignes ont été mises à jour pour indiquer que les facteurs de risque s'appliquent aux fumeurs *de longue date*, conformément à la longue durée de tabagisme chez les patients de l'étude ORAL Surveillance.
- Une mortalité toutes causes confondues est ajoutée, ce qui représente un risque pour les patients âgés de 65 ans et plus.
- Les facteurs de risque de TEV ont été mis à jour pour exclure les chevauchements avec la malignité et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, afin d'éviter les informations discordantes dans les mises en garde, étant donné que différentes recommandations sont émises.

Afin de souligner spécifiquement les considérations les plus importantes pour les prescripteurs avant et pendant l'utilisation de ces inhibiteurs de JAK, le PRAC a recommandé l'ajout d'une mise en garde en encadré dans la rubrique 4.4 du RCP, afin d'indiquer les groupes de patients chez lesquels les inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés que si aucun autre traitement n'est disponible.

L'impact des problèmes de sécurité identifiés dans l'étude ORAL Surveillance pour toutes les indications approuvées pour les inhibiteurs de JAK en cours d'examen a été pris en compte. Le PRAC a reconnu le fait que, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, la population de l'étude ORAL Surveillance constitue une population à haut risque de maladies CV qui n'incluait pas les personnes présentant un faible risque de maladies CV, sur la base des critères d'inclusion. Cette population enrichie sur le plan du risque de maladies CV avait une durée moyenne de la maladie PR de plus de

10 ans (Ytterberg et al. 2022), ce qui pourrait, à de nombreux égards, différer des populations de l'UE concernées par les indications des inhibiteurs de JAK approuvés. Le PRAC a également noté que l'ampleur des risques absolus observés dans l'étude ORAL Surveillance est probablement plus faible dans les populations présentant un risque de base plus faible. La principale difficulté consiste à estimer l'ampleur des risques absolus dans différents groupes de patients présentant un risque de base plus faible, ainsi que les caractéristiques de la maladie, afin d'évaluer ces risques par rapport aux bénéfices observés/attendus et de déterminer des mesures d'atténuation des risques proportionnées. Pour cette évaluation, certaines orientations peuvent être tirées de l'analyse post-hoc des sous-groupes dans l'étude ORAL Surveillance, mais il existe également des incertitudes découlant, par exemple, du degré de généralisation des données de l'étude ORAL Surveillance à toutes les populations concernées par les indications des inhibiteurs de JAK approuvés.

Compte tenu de toutes les données disponibles et de l'avis du groupe d'experts ad hoc, le PRAC a estimé qu'une approche visant à plus de précision et à se concentrer sur des facteurs de risque individuels facilement identifiables, au lieu de limiter l'utilisation dans les populations cibles respectives, est l'option privilégiée pour conserver un rapport bénéfice/risque positif sans priver les patients présentant un faible risque d'événements indésirables d'une option de traitement efficace. Par conséquent, le PRAC a recommandé d'insérer des mises en garde applicables aux patients présentant certains facteurs de risque dans la rubrique 4.4 du RCP de *tous* les inhibiteurs de JAK approuvés afin d'aider les prescripteurs dans leur évaluation des bénéfices et des risques pour chaque patient.

Pour tous les médicaments, le PRAC a également recommandé la mise à jour des éléments clés du matériel éducatif existant conformément aux mesures de minimisation des risques recommandées au cours de cette procédure, la mise à jour des études de sécurité post-autorisation existantes pour surveiller les nouveaux risques identifiés et la mise à jour des études d'utilisation du médicament existantes, ou le lancement de nouvelles études, si aucune n'est en cours pour évaluer l'efficacité des nouvelles mesures de minimisation des risques recommandées. Le PRAC a pris note de la recommandation du groupe d'experts ad hoc d'envisager des activités de pharmacovigilance supplémentaires. Toutefois, le PRAC n'a pas jugé ces activités supplémentaires nécessaires, étant donné qu'un certain nombre d'études de sécurité post-autorisation sont en cours pour les 5 inhibiteurs de JAK. Le PRAC a convenu qu'une communication directe aux professionnels de santé devrait être transmise aux professionnels de santé afin de les informer sur les mesures de minimisation des risques recommandées.

## Examen du rapport bénéfice/risque de chaque inhibiteur de JAK

### Cibinqo (abrocitinib)

Cibinqo a récemment été approuvé pour le traitement de la DA. En ce qui concerne le bénéfice, l'abrocitinib s'est avéré efficace pour le traitement de la **DA**, tant dans les études en monothérapie que dans les études en association. Les effets observés chez les patients ayant reçu au préalable un traitement immunosuppresseur systémique étaient cohérents avec les résultats obtenus dans la population globale de l'étude. La prévention à long terme de la poussée de DA a été obtenue chez une majorité de patients ayant reçu le traitement d'induction-entretien. Le médicament est actuellement approuvé avec une posologie permettant d'utiliser 200 mg en dose quotidienne en tant que traitement d'induction, dans le but de parvenir rapidement à un contrôle de la maladie, suivi d'une réduction de la dose à la dose efficace la plus faible pour le traitement d'entretien chez la plupart des patients. Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée pour les patients âgés de 65 ans et plus, et il y a une indication aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP concernant d'autres groupes de patients qui peuvent bénéficier d'une dose initiale de 100 mg.

En ce qui concerne les risques établis, les données de sécurité à long terme disponibles sont limitées. Néanmoins, les événements thromboemboliques, y compris l'embolie pulmonaire, sont déjà répertoriés comme étant des effets indésirables peu fréquents. En outre, le zona, y compris le zona ophtalmique (fréquent), et la pneumonie (peu fréquente) sont déjà mentionnés parmi les effets indésirables. En ce qui concerne les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, bien que les données actuellement disponibles ne soient pas encore suffisantes pour une conclusion finale, il existe une tendance concernant la dépendance à la dose et une occurrence plus élevée que dans le bras comparatif dans les études.

Compte tenu des résultats de l'étude ORAL Surveillance, qui montrent que des risques accrus pour certaines des principales préoccupations en matière de sécurité ne sont apparus qu'après plus de 2 ans de traitement, il existe des incertitudes quant à la sécurité à long terme de l'abrocitinib. Néanmoins, étant donné que les résultats de cette étude sont considérés comme pertinents pour toutes les substances couvertes par la présente saisine, les principaux résultats sont considérés comme des préoccupations en matière de sécurité également pour l'abrocitinib. Par conséquent, des mises à jour des informations sur le produit ont été recommandées par le PRAC, en vue d'insérer des mises en garde dans l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK. D'autres révisions des mises en garde relatives aux tumeurs malignes et à la TEV (rubrique 4.4 du RCP) ont également été effectuées à la suite de l'examen des données spécifiques à l'abrocitinib au cours de cette procédure.

En outre, étant donné que les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques pour les principaux résultats de sécurité relatifs aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV et à la malignité augmentent avec la dose, le PRAC a recommandé de mettre à jour la posologie (rubrique 4.2 du RCP) afin de recommander une dose initiale de 100 mg chez les patients présentant des risques plus élevés de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité et il a recommandé que l'utilisation d'une dose de 200 mg puisse être envisagée chez les patients qui tireraient le plus de bénéfices d'une dose plus élevée, c'est-à-dire ceux présentant une charge de morbidité élevée, mais pas un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV et de malignité ou les patients présentant une réponse inadéquate à la dose de 100 mg. La dose doit être réduite à 100 mg une fois par jour dès que le contrôle de la maladie est atteint. En outre, le PRAC a recommandé l'utilisation de 100 mg une fois par jour chez les patients âgés de 65 ans et plus.

## **Jyseleca (filgotinib)**

En ce qui concerne le bénéfice établi du filgotinib, les données disponibles confirment que le filgotinib est un traitement efficace de la **PR** et de la **RCH**. En outre, les données globales présentées par le titulaire de l'AMM confirment que pour les patients atteints de PR ou de RCH, qui n'ont pas obtenu de réponse thérapeutique à un inhibiteur du TNF, l'utilisation du filgotinib pourrait tout de même être bénéfique. La dose actuellement recommandée pour Jyseleca est de 200 mg une fois par jour, une dose initiale de 100 mg étant recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Dans l'ensemble, les principaux résultats en matière de sécurité de l'étude ORAL Surveillance concernant un risque accru de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, d'infections graves et de malignité avec le tofacitinib (par rapport à un inhibiteur du TNF) sont considérés comme des effets propres à la classe pertinents pour tous les inhibiteurs de JAK dans leurs indications approuvées, et la rubrique 4.4 du RCP est mise à jour pour appliquer les mises en garde de classe. En outre, la rubrique 4.8 du RCP est mise à jour à la suite de l'examen de données spécifiques au filgotinib au cours de cette procédure, afin d'ajouter la septicémie comme effet indésirable (fréquence: peu fréquent).

Dans la mesure où les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV et de malignité augmentent avec la dose, le PRAC a recommandé l'utilisation de 100 mg une fois par jour pour le traitement de la PR et pour le traitement d'entretien de la RCH, chez les patients présentant un risque accru de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus. La dose peut être portée à 200 mg une fois par jour en cas de contrôle insuffisant de la maladie. Pour un traitement à long terme, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible.

## **Olumiant (baricitinib)**

En ce qui concerne les bénéfices établis du baricitinib, les données disponibles confirment que le baricitinib est un traitement efficace dans ses indications approuvées.

En ce qui concerne la **DA**, le rapport bénéfice/risque du baricitinib a été jugé positif chez les patients traités par thérapie systémique (ciclosporine) avant le baricitinib, sur la base d'études cliniques. Le dupilumab était le deuxième traitement systémique approuvé disponible au moment de la demande du baricitinib. Aucune étude de comparaison directe avec la ciclosporine ou le dupilumab n'a été réalisée. En ce qui concerne l'efficacité chez les patients atteints de DA traités par thérapie systémique avant le baricitinib, le programme de développement incluait des patients qui sont candidats à une thérapie systémique uniquement. Dans l'ensemble de données de All BARI AD, 51 % des patients ont reçu un traitement antérieur, et une étude a été réalisée chez des patients précédemment traités par la ciclosporine. Dans cette étude, la proportion de patients atteignant l'EASI75 à la semaine 16 était significativement plus élevée que dans le groupe placebo et les résultats secondaires étayaient ces constatations. Les effets ont duré au moins 52 semaines.

En ce qui concerne l'**AA**, deux études principales portant sur 1 200 adultes atteints d'alopecie areata sévère ont montré que le baricitinib était efficace pour réduire la perte de cheveux par rapport au placebo. Dans ces études, après 36 semaines de traitement, l'étendue de la perte des cheveux est passée de plus de 50 % à moins de 20 % des cheveux chez 34 % des participants prenant 4 mg d'Olumiant et chez 20 % des participants prenant 2 mg d'Olumiant, par rapport à 4 % des participants sous placebo.

La principale source de comparaison de la sécurité entre le baricitinib et un inhibiteur du TNF provient actuellement de l'étude observationnelle B023 sur la **PR**, qui suggère un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (IRR 0,92 ; 1,27-2,91) et de TEV (IRR 1,34 ; 0,84-2,14) pour le baricitinib par rapport à un inhibiteur du TNF. Ce risque plus élevé de TEV a également été constaté

dans un essai clinique comparant directement le baricitinib et un inhibiteur du TNF. La TEV est un effet indésirable déjà mentionnée/connu pour le baricitinib et est incluse dans les informations sur le produit. En outre, les risques accrus d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de TEV observés semblent cohérents entre le tofacitinib et le baricitinib et, compte tenu de l'effet supposé propre à la classe des inhibiteurs de JAK, les principaux résultats en matière de sécurité de l'étude ORAL Surveillance sont également considérés comme pertinents pour le baricitinib. Enfin, des données montrent que le baricitinib a également un effet cliniquement pertinent chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à l'adalimumab (inhibiteur du TNF).

Dans l'ensemble, les principaux résultats en matière de sécurité de l'étude ORAL Surveillance [risque accru de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, d'infections graves et de malignité (à l'exclusion des CCMN) avec le tofacitinib par rapport à un inhibiteur du TNF] sont considérés comme des effets propres à la classe de tous les inhibiteurs de JAK. En outre, les données d'études cliniques disponibles sur le baricitinib montrent des tendances d'augmentation de l'incidence de certains événements indésirables présentant un intérêt également avec le baricitinib. Par conséquent, le PRAC a recommandé la mise à jour des informations sur le produit afin d'insérer des mises en garde dans l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK, et de les appliquer à toutes les indications du baricitinib, y compris l'indication d'AA.

Étant donné que les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques pour les principaux résultats de sécurité relatifs aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV et à la malignité augmentent avec la dose, la recommandation actuelle d'utiliser la dose de 2 mg chez les patients âgés de 75 ans ou plus est mise à jour en vue de recommander l'utilisation d'une dose plus faible de 2 mg une fois par jour chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité. Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée en cas de réponse inadéquate.

## **Rinvoq (upadacitinib)**

Le bénéfice global du traitement par l'upadacitinib est considéré comme inchangé par la procédure actuelle et donc cohérent avec la présentation des données d'efficacité dans la rubrique 5.1 du RCP approuvé. Les données présentées par le titulaire de l'AMM confirment également les bénéfices de l'upadacitinib chez les patients atteints de PR, de RP et de SA qui n'avaient pas obtenu de réponse thérapeutique aux inhibiteurs du TNF.

En ce qui concerne la **DA**, l'upadacitinib a une efficacité cliniquement pertinente, avec un délai d'apparition court, et est administré par voie orale. En outre, la sécurité à long terme de l'upadacitinib n'est actuellement pas établie, ce qui constitue une incertitude supplémentaire.

Pour les indications récemment approuvées, c'est-à-dire pour la RCH et la nr-axSpA, le profil de sécurité et les préoccupations concernant le rapport bénéfice/risque sont cohérents avec ceux des autres indications approuvées.

Comme l'a conclu le présent examen, les principaux résultats en matière de sécurité relatifs aux données de l'étude ORAL Surveillance sont considérés comme des effets propres à la classe de tous les inhibiteurs de JAK. En outre, les données d'études cliniques disponibles sur l'upadacitinib confirment qu'il s'agit là des principales préoccupations en matière de sécurité. Par conséquent, des mises à jour des informations sur le produit ont été recommandées par le PRAC, en vue d'insérer des mises en garde dans l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK. D'autres révisions de la formulation des mises en garde concernant les infections graves et la malignité dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP ont été effectuées après examen des données spécifiques à l'upadacitinib, afin d'ajouter la septicémie (fréquence: peu fréquente) et le CCNM (fréquence: fréquent) en tant qu'effets indésirables.

Compte tenu de la dépendance à la dose des événements de sécurité liés aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV et à la malignité observés dans l'étude ORAL Surveillance qui sont considérés comme pertinents pour la classe des inhibiteurs de JAK, le PRAC a recommandé de mettre à jour la posologie (rubrique 4.2 du RCP) de Rinvoq afin de recommander, dans le cadre du traitement de la DA et du traitement d'entretien de la RCH, l'utilisation de 15 mg une fois par jour chez les patients présentant des facteurs de risque de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité. Une dose de 30 mg une fois par jour peut être envisagée chez les patients qui tireraient le plus de bénéfices d'une dose plus élevée, c'est-à-dire ceux présentant une charge de morbidité élevée, mais pas un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité, ou les patients présentant une réponse inadéquate à 15 mg. La dose efficace la plus faible pendant le traitement d'entretien dans les deux contextes est également recommandée.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

En ce qui concerne les bénéfices établis du tofacitinib, les données disponibles confirment que le tofacitinib est un traitement efficace dans ses indications approuvées. Le titulaire de l'AMM a désormais également confirmé l'efficacité du tofacitinib chez des patients précédemment traités par inhibiteur du TNF.

Les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance (A3921133) montrent une incidence accrue des principaux risques pour la sécurité, qui sont des effets indésirables connus du tofacitinib, notamment les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, les IM, la TEV, la malignité et le décès, le CCNM et les infections graves chez les patients traités par tofacitinib comparativement à un inhibiteur du TNF, et ce schéma a été observé pour les deux doses approuvées de tofacitinib (c'est-à-dire 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour). Une dépendance à la dose a été observée pour plusieurs résultats de sécurité, avec des risques accrus de mortalité toutes causes confondues,

d'événements thromboemboliques et d'infections graves avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et à un inhibiteur du TNF.

Le RCP du tofacitinib est mis à jour pour inclure les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP.

La mise en garde existante sur la TEV, les tumeurs malignes et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs dans la rubrique du RCP est mise à jour comme décrit ci-dessus.

En outre, le PRAC a recommandé de mettre à jour la recommandation posologique relative à la dose d'entretien de 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH dans la rubrique 4.2 du RCP, afin de l'aligner sur les mises en garde relatives aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs et aux tumeurs malignes dans la rubrique 4.4 du RCP.

Globalement, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz reste positif, sous réserve de modifications des informations sur le produit et de la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques recommandées par le PRAC.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit,

- Le PRAC a pris en considération la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance pour les inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires. Les médicaments concernés sont Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz.
- Le PRAC a examiné la totalité des données soumises au cours de la saisine concernant les risques d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), de thrombose veineuse (TEV), de malignité, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues. Il s'agissait notamment des réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché par écrit et lors d'explications orales, ainsi que des résultats d'une réunion d'un groupe d'experts ad hoc.
- Le PRAC a conclu que, sur la base des données actuellement disponibles, le risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV, de malignité, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues observé dans l'étude ORAL Surveillance avec le tofacitinib par comparaison avec les inhibiteurs du TNF est considéré comme un effet propre à la classe pour les inhibiteurs de JAK. Le PRAC a également conclu que ces résultats de sécurité observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'appliquent à toutes les indications approuvées pour les inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques. Toutefois, l'ampleur de l'absolu dépend du risque de fond pour les populations respectives.
- Afin de minimiser ces risques, le PRAC a recommandé l'insertion de mises en garde pour tous les inhibiteurs de JAK ayant fait l'objet de cet examen, selon lesquelles ces médicaments ne doivent être utilisés que chez les patients âgés de 65 ans et plus, fumeurs de longue date actuels ou passés, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, ou ayant d'autres facteurs de risque de malignité (par exemple, des facteurs de risque de malignité actuels ou passés), si aucune alternative de traitement appropriée n'est disponible. Une utilisation prudente est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque connus de TEV, autres que ceux énumérés ci-dessus.

- Le PRAC a recommandé de réviser les recommandations posologiques actuelles afin de réduire la dose chez certains groupes de patients présentant des facteurs de risque, étant donné que l'apparition d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues a été observée en fonction de la dose.
  - Pour Cibinqo, une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité, avec la possibilité d'une augmentation de la dose en cas de réponse inadéquate. La dose la plus faible est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus.
  - Pour Jyseleca, dans le traitement de la PR et dans le traitement d'entretien de la RCH, une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus, avec la possibilité d'une augmentation de la dose en cas de réponse inadéquate.
  - Pour Olumiant, une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité, chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients ayant des antécédents d'infections chroniques et récurrentes, une augmentation de la dose étant possible en cas de réponse inadéquate.
  - Pour Rinvoq, dans le traitement de la DA et le traitement d'entretien de la RCH, une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus, avec la possibilité d'une augmentation de la dose en cas de réponse inadéquate.
  - Pour Xeljanz, la dose élevée n'est plus recommandée pour le traitement des patients atteints de rectocolite hémorragique présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et de malignité, sauf s'il n'existe pas d'autre traitement approprié disponible.
- Sur la base des données cliniques présentées, le PRAC a recommandé d'inclure de nouveaux effets indésirables pour Jyseleca, avec l'ajout de la septicémie (fréquence: peu fréquent), et pour Rinvoq, avec l'ajout de la septicémie (fréquence: peu fréquent) et du cancer de la peau non malin (fréquence: fréquent).
- Le PRAC a recommandé une mise à jour des éléments clés du matériel éducatif en conséquence.
- Le PRAC a recommandé des mises à jour des plans de gestion des risques, y compris des études sur l'utilisation du médicament en conséquence.
- Le PRAC a également convenu d'une communication directe aux professionnels de santé, ainsi que d'un calendrier indiquant sa diffusion.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz

- est favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques décrites ci-dessus.

**Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.