

**Anness**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Fit-28 ta' Jannar 2022, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq u Xeljanz għandhiex tinzamm, tiġi varjata, tiġi sospiza jew tiġi revokata.

### Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Din il-proċedura ta' referenza tikkonċerna JAKis approvati għal disturbi infjammatorji:

- Xeljanz (tofacitinib) Xeljanz (tofacitinib): artrite rewmatika (RA), artrite psorjatika (PsA), spondilite ankilosanti (AS), kolite ulċerattiva (UC) u artrite idjopatika ġuvenili (JIA).
- Olumiant (baricitinib): RA, alopeċja areata (AA) u dermatite atopika (AD)
- Cibinqo (abrocitinib): AD
- Jyseleca (filgotinib): RA u UC
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, artrite spondilitika assjali mhux radjografika (nr-axSpA), UC u AD

Dawn il-prodotti mediċinali jinibixxu iżoformi ta' JAK differenti li jnaqqsu s-sinjalar tal-interlewkini u tal-interferoni, u dan jirriżulta f'modulazzjoni tar-rispons immunitarju u infjammatorju.

L-isfond għal din il-proċedura ta' referenza huwa bbażat fuq *data* mill-Istudju ta' sorveljanza ORAL A3921133. Dan huwa studju randomizzat ta' Fażi 3b/4 li jevalwa s-sigurtà ta' tofacitinib f'żewġ dożi (5 mg u 10 mg BID) kontra TNFi. L-istudju huwa impenn ta' wara t-tqegħid fis-suq biex jiġi vvalutat ir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'individwi li għandhom 50 sena u aktar b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wieħed b'RA attiva moderata jew severament.

Ir-riżultati interim mill-Istudju ta' sorveljanza ORAL ġew ivvalutati fl-2019 fi proċedura ta' referenza skont l-Artikolu 20 (EMA/H/A-20/1485) u analiżi preliminari tar-riżultati finali ġiet inkluża fil-proċedura ta' sinjalar (EPITT 19382) li ġiet konkluża f'Ġunju 2021. Il-PRAC ikkonkluda li tofacitinib huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' tromboemboliżmu venuż (VTE) u li hemm riskju potenzjali fir-rigward ta' mortalità akbar. Dan kien parzjalment ikkawżat minn rata ogħla ta' mortalità minħabba infezzjonijiet serji għal tofacitinib u kien partikolarment evidenti għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Barra minn hekk, kien hemm incidenza miżjuda ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE) u riskju ogħla ta' tumuri malinni b'tofacitinib meta mqabbel ma' TNFi. Il-PI ta' tofacitinib, iżda mhux il-JAKis l-oħra, ġiet aġġornata kif xieraq.

Ir-riżultati finali tal-Istudju ta' sorveljanza ORAL komplet ikkonfermaw is-sejbiet osservati fl-analiżi preliminari. Ma ġie konkluż l-ebda studju kkontrollat randomizzat mal-JAKis l-oħra biex jiġi evalwat b'mod speċifiku t-tħassib dwar is-sigurtà ta' interess. Madankollu, riżultati preliminari fuq bariċitinib saru disponibbli mill-Istudju ta' osservazzjoni I4V-MC-B023 (B023) wrew rata miżjuda ta' MACE u VTE ma' bariċitinib meta mqabbel ma' TNFi f'pazjent b'RA. Għalhekk inbdiet referenza dwar is-sigurtà biex jiġi vvalutat jekk it-tħassib dwar is-sigurtà fuq MACE, VTEs, infezzjonijiet serji, tumuri malinni u mortalità osservati f'pazjenti b'artite rewmatika b'tofacitinib huwiex effett ta' klassi u biex jiġi vvalutat l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-JAKis użat fit-trattament ta' disturbi infjammatorji kroniċi.

Wara valutazzjoni tad-*data* mekkanistika attwalment disponibbli, flimkien ma' għarfien attwali tal-profilu ta' sigurtà ta' dawn is-sustanzi, il-PRAC ikkunsidra l-avvenimenti ta' sigurtà ewlenin osservati

waqt it-trattament b'tofacitinib fl-istudju ta' Sorveljanza ORAL b'hala effetti tal-klassi tal-JAKi ġenerali. Din il-fehma kienet appoġġata wkoll mill-Grupp ta' Esperti *Ad Hoc*.

Huwa rikonoxxut li l-punt sa fejn id-*Data* ta' sorveljanza ORAL ta' tofacitinib dwar MACE, VT, infezzjonijiet serji, tumuri malinni u mortalità hija applikabbli għall-JAKis kollha approvati għal kundizzjonijiet infjammatorji, fost il-popolazzjonijiet fil-mira, jiddependi wkoll mis-similaritajiet tal-popolazzjonijiet rispettivi inkluż il-preżenza ta' fatturi ta' riskju għall-okkorrenza tal-avvenimenti avversi osservati. B'mod ġenerali, il-popolazzjoni tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL hija meqjusa simili biżżejjed għall-popolazzjonijiet koperti mill-indikazzjonijiet tal-artrite adulta RA u PsA biex tkun tista' ssir estrapolazzjoni tad-*data*. Il-popolazzjonijiet fil-mira tad-disturbi rewmatici l-oħra u l-UC huma meqjusa li huma simili biżżejjed, fir-rigward tal-karatteristiċi importanti tal-marda u l-fatturi ta' riskju fil-linja bażi, sabiex id-*Data* ta' sorveljanza ORAL tkun rilevanti.

Għall-popolazzjoni b'AD, il-prevalenza tal-fatturi ta' riskju (inklużi l-età u l-komorbidityajiet) hija differenti meta mqabbla ma' popolazzjoni b'RA, prinċipalment spjegata b'età aktar baxxa u differenzi speċifiċi tal-marda. Il-pazjenti b'AD diġà huma min'habba l-marda sottostanti tagħhom f'riskju akbar għal komorbidityajiet kardjovaskulari meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali (eż., Ivert *et al.*, 2019), li tappoġġa l-estrapolazzjoni tas-sejbiet fl-RA fl-istudju ta' sorveljanza ORAL għall-AD. Fir-rigward tat-trattament ta' AA severa, il-PRAC irrikonoxxa li dan il-grupp ta' pazjenti ġeneralment għandu inqas fatturi ta' riskju għar-riżultati tas-sigurtà serji ewlenin meta mqabbel ma' eż., pazjenti b'RA, peress li tal-inqas mhumiex assoċjati mal-marda sottostanti.

Madankollu, kif indikat ukoll mill-Grupp ta' Esperti *Ad Hoc*, jekk pazjent ikolli fatturi ta' riskju f'xi waħda mill-indikazzjonijiet awtorizzati, il-pazjent ikun ugwalment f'riskju li s-sejbiet dwar is-sigurtà jkunu l-enfasi ta' din ir-reviżjoni. Il-JAKis jintużaw għal indikazzjonijiet li jeħtieġu trattament kroniku, li potenzjalment jesponu lill-pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju għal perjodi twal ta' żmien. Għalhekk, anki zieda żgħira f'riskju assolut ta' avvenimenti avversi serji tista' tkun klinikament rilevanti. Dawn ir-riskji huma mmonitorjati u se jkunu kkaratterizzati aktar f'PASSes li għadhom għaddejjin.

Għalhekk, peress li l-avvenimenti ta' sigurtà huma meqjusa effetti tal-klassi u peress li l-fatturi ta' riskju għal dawn l-avvenimenti jistgħu jitfaċċaw f'popolazzjonijiet ittrattati bi kwalunkwe mill-JAKis, il-PRAC ikkonkluda li dan it-tħassib importanti dwar is-sigurtà huwa rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati kollha inklużi l-popolazzjonijiet b'AD u b'AA.

### **Impatt tal-effetti tal-klassi fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-JAKis kollha li qed jiġu rieżaminati**

Fir-rigward tal-benefiċċji tal-JAKis, ma ħarġet l-ebda *data* ġdida f'din ir-reviżjoni. Importanti, b'mod ġenerali, il-benefiċċji tagħhom jidhru klinikament rilevanti wkoll għal individwi li ma jirrispondux għal anti-TNF (fl-indikazzjonijiet mhux dermatoloġiċi) jew għal trattament sistemiku preċedenti ta' AD, rispettivament.

Peress li d-*data* mill-Istudju ta' Sorveljanza ORAL tissuġġerixxi li r-riskji għar-riżultati tas-sigurtà ewlenin jiżdied bid-doża, huwa rakkomandat li l-parir attwali dwar id-dożaġġ (sezzjoni 4.2 tal-SmPC) jiġi rivedut għall-prodotti kollha biex titnaqqas id-doża f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal MACE, VTEs, jew tumuri malinni u f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, kif applikabbli.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet speċjali (sezzjoni 4.4 tal-SmPC) ġew aġġornati għall-prodotti kollha biex jiġu allinjati mar-rakkomandazzjonijiet attwali għall-użu għal tofacitinib abbażi tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL. Attwalment, huwa rakkomandat li tofacitinib għandu jintuża biss jekk l-ebda alternattiva ta' trattament xierqa ma tkun disponibbli f'pazjenti li għandhom 65 sena, f'pazjenti li jpejpu bħalissa jew li kienu jpejpu fil-passat, u pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari. L-użu b'kawtela huwa rakkomandat f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għall-VTE.

Il-Grupp ta' Esperti *Ad Hoc* (AHEG) irrakkomanda wkoll li tissaħħaħ it-twissija eżistenti ta' Xeljanz biex jiddikjara li l-prodott għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' riskju u li għandhom aktar minn 50 sena, f'konformità mal-kriterji ta' inkluzjoni tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL. Madankollu, pazjenti b'fatturi ta' riskju simili għal dawk inkluzi fl-Istudju ta' Sorveljanza ORAL diġà huma fil-mira tat-twissija eżistenti ta' tofacitinib, kif deskritt hawn fuq.

It-twissijiet rakkomandati waqt dan ir-rieżami xorta waħda inkludew xi aġġornamenti għat-twissija eżistenti għal tofacitinib:

- It-twissija dwar MACE hija aġġornata biex tinkludi *storja ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku* bħala fattur ta' riskju, kif appoġġat minn analiżi post hoc tal-Istudju ta' Sorveljanza Oral.
- It-twissijiet dwar MACE u t-tumuri malinni ġew aġġornati biex jindikaw li l-fatturi ta' riskju japplikaw għal dawk li jpejpu għal *żmien twil* f'konformità maż-żmien twil tat-tippip għall-pazjenti tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL.
- Il-mortalità minn kull kawża tiżdied bħala riskju għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar.
- Il-fatturi ta' riskju għal VTE ġew aġġornati sabiex jiġu esklużi dawk li jikkoincidu ma' tumuri malinni u MACE, sabiex tiġi evitata informazzjoni diskrepanti fit-twissijiet peress li jingħataw rakkomandazzjonijiet differenti.

Sabiex jiġu enfasizzati b'mod speċifiku l-aktar konsiderazzjonijiet importanti għall-preskriventi qabel u waqt l-użu ta' dawn il-JAKis, il-PRAC irrakkomanda ż-żieda ta' twissija fil-kaxxa fis-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC biex tindika l-gruppi ta' pazjenti li għalihom il-JAKis għandhom jintużaw biss jekk l-ebda alternattiva ta' trattament ieħor ma tkun disponibbli.

Ġie meqjus l-impatt tat-tħassib dwar is-sigurtà identifikat fl-Istudju ta' Sorveljanza ORAL fl-indikazzjonijiet approvati kollha għall-JAKis kollha li qed jiġu rieżaminati. Il-PRAC irrikonoxxa l-fatt, kif spjegat ukoll mill-AHEG, il-Popolazzjoni ta' Sorveljanza ORAL tikkostitwixxi popolazzjoni b'riskju CV għoli li ma kinitx tinkludi individwi b'riskju CV baxx, abbażi ta' kriterji ta' inkluzjoni. Din il-popolazzjoni arrikkita fir-rigward tar-riskju CV kellha tul medju tal-marda ta' RA ta' aktar minn 10 snin (Ytterberg *et al.* 2022), li f'ha f'ha aspetti setgħet tvarja mill-popolazzjonijiet tal-UE mmirati mill-indikazzjonijiet tal-JAKis approvati. Il-PRAC innota wkoll li d-daqs tar-riskji assoluti osservati fl-Istudju ta' Sorveljanza ORAL x'aktarx huwa aktar baxx f'popolazzjonijiet b'riskju tal-linja bażi aktar baxx. L-isfida ewlenija hija li jiġi stmat id-daqs tar-riskji assoluti fi gruppi ta' pazjenti differenti b'riskju tal-linja bażi aktar baxx, u l-karatteristiċi tal-marda sabiex dawn ir-riskji jiġu ppeżati kontra l-benefiċċji osservati/mistennija u ssir konkluzjoni dwar miżuri proporzjonati tal-imminimizzar tar-riskju. Għal din l-evalwazzjoni, tista' tinkiseb xi gwida mill-analiżi post hoc tas-sottogruppi fl-Istudju ta' sorveljanza ORAL iżda hemm ukoll incertezzi li jirriżultaw minn eż., il-grad ta' ġeneralizzabbiltà tad-*Data* ta' Sorveljanza ORAL għall-popolazzjonijiet kollha fil-mira tal-indikazzjonijiet tal-JAKi approvati.

Meta titqies id-*data* kollha disponibbli u l-fehma tal-AHEG, il-PRAC ikkunsidra li approċċ li jimmira għal aktar preċiżjoni u li jiffoka fuq fatturi ta' riskju individwali li huma faċilment identifikabbli, minflok ma jillimita l-użu fil-popolazzjonijiet fil-mira rispettivi, huwa l-għażla ppreferuta sabiex jinżamm bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju mingħajr ma l-pazjenti b'riskju baxx ta' avvenimenti avversi jiġu mcaħħda minn għażla ta' trattament effettiva. Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda li jiġu implimentati twissijiet applikabbli għall-pazjenti b'ċerti fatturi ta' riskju fis-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC tal-JAKis approvati *kollha* sabiex jgħinu lill-preskriventi fil-valutazzjoni tagħhom tal-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali.

Għall-prodotti kollha, il-PRAC irrakkomanda wkoll aġġornamenti tal-elementi ewlenin tal-materjal edukattiv eżistenti skont il-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju rakkomandati waqt din il-proċedura, biex

jiġu aġġornati l-PASSes eżistenti fis-seħħ halli jiġu mmonitorjati r-riskji l-godda identifikati u biex jiġu aġġornati l-istudji eżistenti dwar l-użu magħmul mill-medicina (DUSs), jew biex jiġi implimentat DUS ġdid, f'każ li l-ebda wieħed ma jkun fis-seħħ biex tiġi evalwata l-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju rakkomandati godda. Il-PRAC irrikonoxxa r-rakkomandazzjoni mill-AHEG li jiġu meqjusa attivitajiet ta' farmakovigilanza addizzjonali. Madankollu, il-PRAC ma qiesx li tali attivitajiet addizzjonali huma meħtieġa peress li hemm numru ta' PASS għaddejjin bħalissa għall-5 JAKis. Il-PRAC qabel li għandha titqassam DHPC lill-HCP sabiex tingħata informazzjoni dwar il-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju rakkomandati.

## **Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' JAKis individwali li qed jiġu rieżaminati**

### **Cibinqo (abrocitinib)**

Cibinqo ġie approvat reċentement, għat-trattament ta' AD. Fir-rigward tal-benefiċċju, abrocitinib wera li huwa effikaċi għat-trattament ta' **AD**; kemm fi studji ta' monoterapija kif ukoll ta' kombinazzjoni. L-effetti f'pazjenti li rċewew trattament immunosoppressiv sistemiku minn qabel kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju. Il-prevenzjoni fit-tul tal-irkadar tal-AD inkisbet fil-maġġoranza tal-pazjenti bir-reġim tal-manteniment tal-induzzjoni. Il-prodott bħalissa huwa approvat b'pożoloġija biex jintuża 200 mg QD bħala trattament induttiv, bil-għan li jinkiseb malajr kontroll tal-marda segwit minn tnaqqis fid-doża għall-inqas doża effettiva għat-trattament ta' manteniment għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 100 mg darba kuljum għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, u hemm referenza għas-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC għal gruppi ta' pazjenti oħrajn li jistgħu jibbenefikaw minn doża tal-bidu ta' 100 mg.

Fir-rigward tar-riskji stabbiliti, id-*data* disponibbli dwar is-sigurtà fit-tul hija limitata. Madankollu, avvenimenti tromboemboliċi inkluż emboliżmu pulmonari huma diġà elenkati bħala ADRs mhux komuni. Barra minn hekk, herpes zoster inkluż ophthalmic zoster (komuni), u polmonite (mhux komuni) huma diġà elenkati bħala ADRs. Għal MACE, għalkemm id-*data* attwalment disponibbli għadha mhijiex matura għall-konkluzjoni finali, hemm xejra għal dipendenza fuq id-doża, u okkorrenza oġhla milli fil-fergħa komparattiva fl-istudji.

Meta jitqiesu r-riżultati mill-Istudju ta' sorveljanza ORAL, li juru li r-riskji akbar għal xi wħud mit-tħassib ewlieni dwar is-sigurtà saru evidenti biss sa wara aktar minn sentejn ta' trattament, hemm incertezzi rigward is-sigurtà fit-tul b'abrocitinib. Madankollu, peress li r-riżultati minn dan l-istudju huma meqjusa rilevanti għas-sustanzi kollha koperti minn din ir-referenza, ir-riżultati ewlenin huma meqjusa bħala tħassib dwar is-sigurtà anke għal abrocitinib. Għalhekk, aġġornamenti fl-informazzjoni dwar il-prodott ġew irrakkomandati mill-PRAC biex jiġu implimentati twissijiet fil-klassi tal-JAKis. Saru wkoll revizzjonijiet ulterjuri tat-twissijiet dwar tumuri malinni u VTEs (sezzjoni 4.4 tal-SmPC) wara rieżami ta' *data* speċifika għal abrocitinib waqt din il-proċedura.

Barra minn hekk, peress li d-*data* mill-Istudju ta' Sorveljanza ORAL tissuggerixxi li r-riskji għar-riżultati tas-sigurtà ewlenin ta' MACE, VTE u tumuri malinni jiżdied bid-doża, il-PRAC irrakkomanda li tiġi aġġornata l-pożoloġija (Sezzjoni 4.2 tal-SmPC) biex tiġi rakkomandata doża tal-bidu ta' 100 mg f'pazjenti b'riskji oġhla ta' VTE, MACE u tumuri malinni u biex l-użu tad-doża ta' 200 mg tista' titqies f'pazjenti li jibbenefikaw l-aktar minn doża oġhla jiġifieri dawk b'piż kbir ħafna tal-marda iżda mhux f'riskju oġhla għal MACE, VTE u tumuri malinni jew pazjenti b'rispons inadegwat għal 100 mg. Id-doża għandha titnaqqas għal 100 mg darba kuljum mal-kontroll tal-marda. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda l-użu ta' 100 mg darba kuljum f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar.

### **Jyseleca (filgotinib)**

Fir-rigward tal-benefiċċju stabbilit ta' filgotinib, id-*data* disponibbli tappoġġa li filgotinib huwa trattament effettiv għal **RA** u **UC**. Barra minn hekk, id-*data* ġenerali pprezentata mill-MAH tappoġġa li għall-pazjenti b'RA jew b'UC, li ma rnexxilhomx jiksbu rispons terapewtiku għal inibitur ta' TNF, xorta jistgħu jibbenefikaw mill-użu ta' filgotinib. Id-doża rakkomandata attwalment għal Jyseleca hija ta' 200 mg darba kuljum, doża tal-bidu ta' 100 mg hija rakkomandata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

B'mod ġenerali, ir-riżultati tas-sigurtà ewlenin tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL b'riskju akbar għal VTE, MACE, infezzjonijiet serji u tumuri malinni b'tofacitinib kontra TNFi huma meqjusa bħala effetti tal-klassi rilevanti għall-JAKis kollha fl-indikazzjonijiet approvati tagħhom, u s-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC tiġi aġġornata biex timplimenta twissijiet tal-klassi. Barra minn hekk, is-sezzjoni 4.8 tal-SmPC tiġi

aġġornata wara r-rieżami ta' *data* speċifika għal filgotinib waqt din il-proċedura, sabiex iżid sepsis bħala ADR (frekwenza: mhux komuni).

Peress li *d-data* mill-Istudju ta' sorveljanza ORAL tissuggerixxi li r-riskji ta' MACE, VTE u tumuri malinni jżiedu bid-doża, il-PRAC irrakkomanda l-użu ta' 100 mg darba kuljum għat-trattament ta' RA u għat-trattament ta' manteniment ta' UC, f'pazjenti f'riskju akbar ta' VTE, MACE, tumuri malinni u f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Id-doża tista' tiġi eskalata għal 200 mg darba kuljum f'każ ta' kontroll tal-marda insuffiċjenti. Għat-trattament fit-tul, għandha tintuża l-inqas doża effettiva.

### **Olumiant (baricitinib)**

Fir-rigward tal-benefiċċji stabbiliti ta' baricitinib, id-*data* disponibbli tappoġġa li baricitinib huwa trattament effettiv fl-indikazzjonijiet approvati tagħha.

Għal **AD**, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' baricitinib kien meqjus pożittiv f'pazjenti ttrattati b'terapija sistemika (ċiklosporina) qabel baricitinib, abbażi ta' studji kliniċi. Dupilumab kien it-tieni terapija sistemika approva disponibbli fiż-żmien tal-applikazzjoni ta' baricitinib. Ma sar l-ebda studju ta' tqabbil ras imb ras ma' ċiklosporina jew dupilumab. Rigward l-effikaċja f'pazjenti b'AD ttrattati b'terapija sistemika qabel baricitinib, il-programm ta' żvilupp kien jinkludi pazjenti li huma kandidati għal terapija sistemika biss. Fis-sett tad-*data* kollha ta' BARI AD 51 % tal-pazjenti rċevew trattament minn qabel, u studju wieħed sar f'pazjenti ttrattati minn qabel b'ċirkosplorina. F'dan l-istudju, il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu EAS175 f'gimġha 14 kien ferm akbar milli fil-placebo u r-riżultati sekondarji appoġġaw dawn is-sejbiet. L-effetti damu mill-inqas sa 52 ġimġha.

Għal **AA**, żewġ studji ewlenin f'1200 adult b'alopecja areata severa wrew li baricitinib kien effettiv fit-tnaqqis tat-telf tax-xagħar meta mqabbel ma' placebo. F'dawn l-istudji, wara 36 ġimġha ta' trattament, l-ammont ta' telf tax-xagħar tjeb minn aktar minn 50 % għal inqas minn 20 % tax-xagħar tal-qorriegħa f'34 % tal-parteciċipanti li ħadu 4 mg ta' baricitinib u f'20 % tal-parteciċipanti li ħadu 2 mg ta' baricitinib, meta mqabbla ma' 4 % tal-parteciċipanti li ħadu l-placebo.

Is-sors ewlieni għat-tqabbil tas-sigurtà bejn baricitinib u TNFi attwalment joħroġ mill-istudju B023 ta' osservazzjoni f'**RA**, li jissuggerixxi riskju akbar għal MACE (IRR 0.92; 1.27 – 2.91) u VTE (IRR 1.34; 0.84 – 2.14) għal baricitinib kontra TNFi. Dan ir-riskju oġġha għal VTE instab ukoll fi prova klinika li tqabbel direttament baricitinib u TNFi. VTE diġà huwa elenkat/ADR magħruf għal baricitinib u huwa inkluz fil-PI. Barra minn hekk, ir-riskji akbar osservati ta' MACE u VTE jidhru konsistenti bejn tofacitinib u baricitinib u meta jitqies l-effett prezunt tal-klassi tal-JAKis; ir-riżultati tas-sigurtà ewlenin tal-Istudju ta' sorveljanza ORAL huma meqjusa rilevanti wkoll għal baricitinib. Fl-aħħar nett, hemm *data* li turi baricitinib għandu effett klinikament rilevanti wkoll f'pazjenti li diġà kellhom rispons inadegwat għal adalimumab (TNFi).

B'mod ġenerali, ir-riżultati tas-sigurtà ewlenin tal-istudju ta' sorveljanza ORAL (riskju akbar għal VTE, MACE, infezzjonijiet serji u tumuri malinni (minbarra NMSC) b'tofacitinib kontra TNFi) huma meqjusa bħala effetti tal-klassi tal-JAKis kollha. Barra minn hekk, id-*data* disponibbli minn studju kliniku dwar baricitinib turi xejriet ta' incidenza akbar ta' xi wħud mill-avvenimenti avversi ta' interess ukoll ma' baricitinib. Għalhekk, aġġornamenti fl-informazzjoni dwar il-prodott ġew irrakkomandati mill-PRAC biex jiġu implimentati twissijiet fil-klassi tal-JAKis, u biex japplikaw għall-indikazzjonijiet kollha ta' baricitinib, inkluz l-indikazzjoni ta' AA.

Peress li *d-data* mill-Istudju ta' sorveljanza ORAL tissuggerixxi li r-riskji għar-riżultati tas-sigurtà ewlenin ta' MACE, VTE u tumuri malinni jżiedu bid-doża, ir-rakkomandazzjoni attwali biex tintuża d-doża ta' 2 mg f'pazjenti li għandhom  $\geq 75$  sena hija aġġornata biex tirrakkomanda l-użu ta' doża aktar baxxa ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar u f'pazjenti b'riskju oġġha ta' VTE, MACE u tumuri malinni. Doża ta' 4 mg darba kuljum tista' titqies f'każ ta' rispons inadegwat.

## **Rinvoq (upadacitinib)**

Il-benefiċċju globali tat-trattament b'upadacitinib huwa meqjus b'ħala mhux mibdul bil-proċedura attwali u għalhekk konsistenti mal-preżentazzjoni tad-*data* dwar l-effikaċja fis-sezzjoni 5.1 tal-SmPC approvat. Id-*data* ppreżentata mill-MAH tappoġġa l-benefiċċji ta' upadacitinib ukoll f'pazjenti b'RA, PsA u AS li preċedentement ma rnexxilhomx jiksbu rispons terapewtiku għall-inibituri tat-TNF.

Rigward l-**AD**, upadacitinib għandu effikaċja klinikament rilevanti, b'bidu qasir, u jingħata permezz ta' amministrazzjoni orali. Barra minn hekk, is-sigurtà fit-tul ta' upadacitinib b'ħalissa mhijiex stabbilita, u din hija incertezza addizzjonali.

Għall-indikazzjonijiet approvati reċentement jiġifieri UC u nr-axSpA, il-profil tas-sigurtà u t-tħassib rigward il-benefiċċju/ir-riskju huma konsistenti ma' dawk tal-indikazzjonijiet approvati l-oħra.

Kif ġie konkluż fir-reviżjoni attwali, ir-riżultati tas-sigurtà ewlenin tad-*data* tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL huma meqjusa b'ħala effetti tal-klassi tal-JAKis kollha. Barra minn hekk, id-*data* disponibbli minn studju kliniku dwar upadacitinib tappoġġa aktar li dan huwa tħassib ewlieni dwar is-sigurtà. Għalhekk, aġġornamenti fl-informazzjoni dwar il-prodott ġew irrakkomandati mill-PRAC biex jiġu implimentati twissijiet fil-klassi tal-JAKis. Saru reviżjonijiet ulterjuri tal-kliem tat-twissijiet dwar infezzjonijiet serji u tumuri malinni fis-Sezzjonijiet 4.4 tas-SmPC u s-Sezzjoni 4.8 tas-SMPC wara reviżjoni ta' *data* speċifika għal upadacitinib biex tiżdied sepsis (frekwenza: mhux komuni) u NMSC (frekwenza: komuni) b'ħala ADRs.

Fid-dawl tad-dipendenza fuq id-doża tal-avvenimenti ta' sigurtà ta' MACE, VTE u tumuri malinni osservati fl-Istudju ta' Sorveljanza ORAL li huma meqjusa rilevanti għall-klassi tal-JAKis, il-PRAC irrakkomanda li tiġi aġġornata l-pożoloġija (Sezzjoni 4.2 tal-SmPC) ta' Rinvoq biex tirrakkomanda għat-trattament ta' UC u għat-trattament ta' manteniment, għall-użu ta' 15 mg darba kuljum f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal VTE, MACE u tumuri malinni. Doża ta' 30 mg darba kuljum tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jibbenefikaw l-aktar minn doża oġħla, jiġifieri dawk b'piż oġħla tal-mard iżda mhux f'riskju oġħla għal VTE, MACE u tumuri malinni, jew għal pazjenti b'rispons inadegwat għal 15 mg. Hija rakkomandata wkoll doża effettiva l-aktar baxxa waqt it-trattament ta' manteniment taż-żewġ kuntesti.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

Fir-rigward tal-benefiċċji stabbiliti ta' tofacitinib, id-*data* disponibbli tappoġġa li tofacitinib huwa trattament effettiv fl-indikazzjonijiet approvati tagħha. Il-MAH issa pprova appoġġ ukoll għall-effikaċja ta' tofacitinib f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'TNFi.

Ir-riżultati finali tal-Istudju ta' sorveljanza ORAL (A3921133) juru zieda fl-incidenza għal riskji kbar għas-sigurtà li huma ADRs magħrufa ta' tofacitinib, inklużi MACE, MI, VTE, tumuri malinni u mewt, NMSC u infezzjonijiet serji f'pazjenti ttrattati b'tofacitinib meta mqabbel ma' TNFi, u dan il-mudell ġie osservat għaž-żewġ doži approvati ta' tofacitinib (jiġifieri 5 mg BID u 10 mg BID). Id-dipendenza fuq id-doża kienet osservata għal diversi riżultati ta' sigurtà, b'riskji akbar ta' mortalità minn kull kawża, avvenimenti tromboemboliċi u infezzjonijiet serji f'tofacitinib 10 mg BID meta mqabbel ma' tofacitinib 5 mg BID u TNFi.

L-SmPC ta' tofacitinib huwa aġġornat biex jinkludi r-riżultati finali tal-Istudju ta' Sorveljanza ORAL fis-Sezzjonijiet 4.8 u 5.1 tal-SmPC.

It-twissija eżistenti dwar VTE, tumuri malinni u MACE fis-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC hija aġġornata kif deskritt hawn fuq.



Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li tiġi aġġornata r-rakkomandazzjoni tal-pożoloġija dwar id-doża tal-manteniment ta' 10 mg BID f'pazjenti b'UC fis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC sabiex jiġu allinjati mat-twissijiet dwar l-MACE u t-tumuri malinni fis-Sezzjoni 4.4 tal-SmPC.

B'mod ġenerali, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq u Xeljanz jibqa' pożittiv sugġett għall-bidliet għall-informazzjoni tal-prodott u għall-implimentazzjoni tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju rakkomandati mill-PRAC.

## Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-*data* ta' farmakovigilanza għall-JAKis użati fit-trattament ta' disturbi infjammatorji. Il-prodotti kkonċernati huma Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq u Xeljanz.
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-*data* pprezentata waqt ir-referenza fir-rigward tar-riskji ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACEs), tromboemboliżmu venuż (VTE), tumuri malinni, infezzjonijiet serji u mortalità minn kull kawża. Dan kien jinkludi t-tweġibiet ipprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u waqt spjegazzjonijiet orali kif ukoll ir-riżultat tal-laqgħa tal-grupp ta' esperti *Ad hoc*.
- Il-PRAC ikkonkluda li, abbażi tad-*data* disponibbli attwalment, ir-riskju akbar għal MACE, VTE, tumuri malinni, infezzjonijiet serji u mortalità minn kull kawża osservati fl-Istudju ta' Sorveljanza ORAL b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF huma meqjusa bħala effetti tal-klassi tal-JAKis. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li dawn is-sejbiet ta' sigurtà osservati f'pazjenti b'artrite reumatika japplikaw għall-indikazzjonijiet approvati kollha għall-JAKis użati fit-trattament ta' disturbi infjammatorji kroniċi. Madankollu, id-daqs tar-riskju assolut jiddependi mir-riskju fl-isfond fil-popolazzjonijiet rispettivi.
- Sabiex jiġu minimizzati dawn ir-riskji, il-PRAC irrakkomanda l-implimentazzjoni ta' twissijiet għall-JAKis kollha inklużi f'din ir-reviżjoni li dawn il-prodotti għandhom jintużaw biss f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, li jpejpu bħalissa jew li kienu jpejpu fil-passat għal żmien twil, bi storja ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku, jew fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari, jew b'fatturi oħra ta' riskju ta' tumuri malinni (eż., tumuri malinni atwali jew storja ta' tumuri malinni) jekk l-ebda alternattiva xierqa ta' trattament ma tkun disponnibbli. L-użu b'kawtela huwa rakkomandat f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għall-VTE, minbarra dawk elenkati hawn fuq.
- Il-PRAC irrakkomanda li jiġi rivedut il-parir dwar id-dożaġġ attwali biex titnaqqas id-doża f'ċerti gruppi ta' pazjenti b'fatturi ta' riskju peress li giet osservata l-okkorrenza ta' MACEs, VTEs, tumuri malinni, infezzjonijiet serji u mortalità minn kull kawża b'mod dipendenti mid-doża.
  - Għal Cibinqo, hija rakkomandata doża tal-bidu aktar baxxa f'pazjenti f'riskju ogħla għal VTE, MACE, u tumuri malinni bil-possibbiltà ta' eskalazzjoni fid-doża f'każ ta' rispons inadegwat. Id-doża aktar baxxa hija rakkomandata għall-użu f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar.
  - Għal Jyseleca, fit-trattament ta' RA u għat-trattament ta' manteniment ta' UC, hija rakkomandata doża aktar baxxa f'pazjenti f'riskju ogħla għal VTE, MACE, u tumuri malinni u f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, bil-possibbiltà ta' eskalazzjoni fid-doża f'każ ta' rispons inadegwat.

- Għal Olumiant, hija rakkomandata doża aktar baxxa għal pazjenti b'riskju ogħla ta' VTE, MACE u tumuri malinni, għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar u għal pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet kroniċi u rikorrenti, bil-possibbiltà ta' eskalazzjoni fid-doża f'każ ta' rispons inadegwat.
  - Għal Rinvoq, fit-trattament ta' AD u fit-trattament ta' manteniment ta' UC, hija rakkomandata doża aktar baxxa f'pazjenti f'riskju ogħla għal VTE, MACE, tumuri malinni u f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, bil-possibbiltà ta' eskalazzjoni fid-doża f'każ ta' rispons inadegwat.
  - Għal Xeljanz, id-doża għolja m'għadhiex rakkomandata għat-trattament ta' pazjenti b'kolite ulċerattiva b'CV u b'fatturi ta' riskju ta' tumuri malinni, sakemm ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq disponibbli.
- Abbażi tad-*data* klinika ppreżentata, il-PRAC irrakkomanda li jiġu inklużi reazzjonijiet avversi ġodda għal Jyseleca biż-żieda ta' sepsis (frekwenza: mhux komuni) u għal Rinvoq biż-żieda ta' sepsis (frekwenza mhux komuni) u kanċer tal-ġilda mhux malinn (frekwenza: komuni).
  - Il-PRAC irrakkomanda aġġornament tal-elementi ewlenin tal-materjal edukattiv kif xieraq.
  - Il-PRAC irrakkomanda aġġornamenti tal-pjanijiet ta' ġestjoni tar-riskju inkluż studji dwar l-użu magħmul mill-medicina kif xieraq.
  - Il-PRAC qabel ukoll dwar komunikazzjoni diretta lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, flimkien mal-iskedi ta' żmien għat-tqassim tagħha.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq u Xeljanz

- huwa favorevoli sugġett għall-bidliet għall-informazzjoni tal-prodotti u għall-miżuri oħra tal-imminimizzar tar-riskju kif dekrit hawn fuq.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.