

**Anexa**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

La 28 ianuarie 2022, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Cibinço, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq și Xeljanz.

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Această procedură de sesizare vizează inhibitorii JAK aprobați pentru tulburări inflamatorii:

- Xeljanz (tofacitinib): poliartrită reumatoidă (PR), artrită psoriazică (APs), spondilită anchilozantă (SA), colită ulcerativă (CU) și artrită idiopatică juvenilă (AIJ).
- Olumiant (baricitinib): PR, alopecia areata (AA) și dermatită atopică (DA)
- Cibinço (abrocitinib): DA
- Jyseleca (filgotinib): PR și CU
- Rinvoq (upadacitinib): PR, APs, SA, spondiloartrită axială fără dovadă radiografică (SpA ax nr), CU și DA

Aceste medicamente inhibă diferite izoforme JAK, care atenuează semnalizarea pe calea interleukinelor și a interferonilor, determinând modularea răspunsului imunitar și inflamator.

Contextul acestei proceduri de sesizare se bazează pe datele din studiul de supraveghere ORAL A3921133. Acesta este un studiu randomizat de fază 3b/4 care evaluează siguranța tratamentului cu tofacitinib în două doze (5 mg și 10 mg de două ori pe zi) față de TNFi. Studiul reprezintă un angajament ulterior punerii pe piață de a evalua riscul de evenimente cardiovasculare la subiecții cu vârsta de 50 de ani și peste care prezintă cel puțin un factor de risc cardiovascular în asociere cu PR activă moderată sau severă.

Rezultatele intermediare ale studiului de supraveghere ORAL au fost evaluate în 2019 în cadrul unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 20 (EMA/H/A-20/1485); o analiză preliminară a rezultatelor finale a fost inclusă în procedura privind semnalele (EPITT 19382) care s-a încheiat în iunie 2021. PRAC a concluzionat că tofacitinibul este asociat cu un risc crescut de tromboembolism venos (TEV) și că există un risc potențial de creștere a mortalității. Acest rezultat a fost determinat parțial de rata mai mare a mortalității provocată de infecțiile grave asociate cu tofacitinib și a fost vizibil în special la pacienții în vârstă de 65 de ani și peste. În plus, a existat o incidență crescută a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECVM) și un risc mai mare de afecțiuni maligne asociate cu tofacitinib comparativ cu blocanți TNF. Informațiile referitoare la produs pentru tofacitinib, dar nu și pentru ceilalți inhibitori JAK, au fost actualizate în consecință.

Rezultatele finale ale studiului de supraveghere ORAL finalizat au confirmat concluziile din analiza preliminară. Nu au fost încheiate studii randomizate controlate cu ceilalți inhibitori JAK pentru a evalua în mod specific motivele de îngrijorare în materie de siguranță care prezintă interes. Cu toate acestea, au fost puse la dispoziție rezultatele preliminare despre baricitinib din studiul observațional I4V-MC-B023 (B023), care a demonstrat o rată crescută a ECVM și TEV în asociere cu baricitinib, comparativ cu administrarea unui blocant TNF la pacienții cu PR. Prin urmare, a fost declanșată o sesizare privind siguranța, pentru a evalua dacă motivele de îngrijorare în materie de siguranță referitoare la ECVM, TEV, infecții grave, afecțiuni maligne și mortalitate observate la pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat tofacitinib reprezintă un efect de clasă și pentru a evalua impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al inhibitorilor JAK utilizați în tratamentul tulburărilor inflamatorii cronice.

În urma evaluării datelor despre mecanisme disponibile în prezent, precum și a cunoștințelor actuale privind profilurile de siguranță ale acestor substanțe, PRAC a considerat principalele evenimente în materie de siguranță observate în timpul tratamentului cu tofacitinib din studiul de supraveghere ORAL ca fiind efecte generale ale clasei inhibitorilor JAK. Această opinie a fost susținută și de grupul ad-hoc de experți.

Este recunoscut faptul că măsura în care datele din studiul de supraveghere ORAL cu privire la tofacitinib pentru ECVM, TEV, infecții grave, afecțiuni maligne și mortalitate sunt aplicabile tuturor inhibitorilor JAK aprobați pentru afecțiuni inflamatorii, la nivelul populațiilor țintă, depinde, de asemenea, de asemănările dintre populațiile respective, inclusiv de prezența factorilor de risc pentru apariția evenimentelor adverse observate. În general, se consideră că populația din studiul de supraveghere ORAL este suficient de similară cu pacienții adulți cu artrită vizați de indicațiile pentru PR și APs pentru a permite extrapolarea datelor. Populațiile țintă ale celorlalte tulburări reumatice și CU sunt considerate a fi suficient de similare, în ceea ce privește caracteristicile importante ale bolii și factorii de risc inițiali, pentru ca datele din studiul de supraveghere ORAL să fie relevante.

În ceea ce privește pacienții cu DA, prevalența factorilor de risc (inclusiv vârsta și comorbiditățile) este diferită în comparație cu populația cu PR, fiind explicată în principal prin vârsta mai mică și diferențele specifice bolii. Pacienții cu DA prezintă deja, din cauza bolii subiacente, un risc crescut de comorbidități cardiovasculare comparativ cu populația generală (de exemplu, Ivert et al., 2019), ceea ce sprijină extrapolarea la DA a observațiilor privind PR din studiul de supraveghere ORAL. În ceea ce privește tratamentul AA severe, PRAC a recunoscut că această categorie de pacienți prezintă, în general, mai puțini factori de risc pentru principalele rezultate grave în materie de siguranță comparativ, de exemplu, cu pacienții cu PR, deoarece acești factori de risc cel puțin nu sunt asociați cu boala subiacentă.

Cu toate acestea, după cum a evidențiat și grupul ad-hoc de experți, dacă un pacient prezintă factori de risc pentru oricare dintre indicațiile autorizate, pacientul prezintă un risc similar și în ceea ce privește observațiile privind siguranța care fac obiectul acestei analize. Inhibitorii JAK se utilizează pentru indicațiile care necesită tratament cronic, cu posibilitatea de a expune perioade îndelungate pacienții fără factori de risc. Astfel, chiar și o creștere ușoară a riscului absolut de evenimente adverse grave poate fi relevantă clinic. Aceste riscuri sunt monitorizate și vor fi caracterizate în continuare în cadrul studiilor de siguranță post-autorizare în curs.

Prin urmare, întrucât evenimentele în materie de siguranță sunt considerate efecte de clasă și deoarece factorii de risc pentru aceste evenimente pot să apară la pacienții tratați cu oricare dintre inhibitorii JAK, PRAC a concluzionat că aceste motive importante de îngrijorare privind siguranța sunt relevante pentru toate indicațiile aprobate, inclusiv pentru pacienții cu DA și AA.

### **Impactul efectelor de clasă asupra raportului beneficiu-risc al tuturor inhibitorilor JAK analizați**

În ceea ce privește beneficiile inhibitorilor JAK, această analiză nu a furnizat date noi. Este important de remarcat că, în general, beneficiile acestora par să fie relevante clinic și pentru subiecții care nu prezintă răspuns la tratamentul anti-TNF (pentru indicațiile nedermatologice) sau, respectiv, la tratamentul sistemic anterior pentru DA.

Întrucât datele din studiul de supraveghere ORAL sugerează că riscurile pentru rezultatele majore în materie de siguranță cresc odată cu doza, se recomandă revizuirea recomandărilor actuale privind dozele (pct. 4.2 din RCP) pentru toate medicamentele în vederea reducerii dozei la pacienții cu factori de risc pentru ECVM, TEV sau afecțiuni maligne și la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, după caz.

Atenționările și precauțiile speciale (pct. 4.4 din RCP) au fost actualizate pentru toate medicamentele, în vederea alinierii la recomandările actuale privind utilizarea pentru tofacitinib, pe baza studiului de

supraveghere ORAL. În prezent, se recomandă ca, la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, la pacienții fumători activi sau care au fumat în trecut și la pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, să se utilizeze tofacitinibul numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente adecvate. Se recomandă utilizarea prudentă la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV.

Grupul ad-hoc de experți (AHEG) a recomandat, de asemenea, consolidarea atenționării existente cu privire la Xeljanz, pentru a afirma că medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc și cu vârsta peste 50 de ani, în conformitate cu criteriile de includere din studiul de supraveghere ORAL. Cu toate acestea, pacienții cu factori de risc similari celor incluși în studiul de supraveghere ORAL sunt deja vizați de atenționarea existentă pentru tofacitinib, după cum s-a subliniat mai sus.

Atenționările recomandate în cursul acestei reevaluări au inclus totuși unele actualizări ale atenționării existente pentru tofacitinib:

- Atenționarea privind ECVM este actualizată pentru a include *boala cardiovasculară aterosclerotică în antecedente* ca factor de risc, după cum susține o analiză post-hoc a studiului de supraveghere ORAL.
- Atenționările privind ECVM și afecțiunile maligne au fost actualizate pentru a indica faptul că factorii de risc se aplică celor care au fumat *timp îndelungat*, corespunzător cu fumatul pe termen lung la pacienții din studiul de supraveghere ORAL.
- Mortalitatea din orice cauză este un risc suplimentar pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.
- Factorii de risc pentru TEV au fost actualizați pentru a-i exclude pe cei care se suprapun cu afecțiunile maligne și ECVM, pentru a evita informațiile contradictorii din atenționări, din moment ce se emit recomandări diferite.

Pentru a evidenția în mod specific cele mai importante aspecte pentru medicii prescriptori înaintea și în timpul utilizării acestor inhibitori JAK, PRAC a recomandat adăugarea unei atenționări în chenar la pct. 4.4 din RCP pentru a indica grupele de pacienți la care inhibitorii JAK trebuie utilizați numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente.

S-a avut în vedere impactul motivelor de îngrijorare în materie de siguranță identificate în studiul de supraveghere ORAL cu privire la toate indicațiile aprobate pentru toți inhibitorii JAK analizați. PRAC a recunoscut că, așa cum a subliniat și AHEG, pacienții din studiul de supraveghere ORAL constituie o populație cu risc CV mare, în care nu au fost incluse persoane cu risc CV mic, pe baza criteriilor de includere. În ceea ce privește riscul CV, această populație îmbogățită a avut o durată medie a bolii PR de peste 10 ani (Yterberg et al. 2022), care ar putea, sub multe aspecte, să difere de populațiile din UE vizate de indicațiile aprobate ale inhibitorilor JAK. De asemenea, PRAC a remarcat că amploarea riscurilor absolute observate în studiul de supraveghere ORAL este probabil mai mică la populațiile cu risc inițial mai mic. Provocarea principală constă în estimarea amplitudinii riscurilor absolute la diferite categorii de pacienți cu risc inițial mai mic și a caracteristicilor bolii, pentru a pune în balanță aceste riscuri cu beneficiile observate/preconizate și pentru a trage concluzii cu privire la măsurile proporționale de reducere a riscurilor. Pentru această evaluare, unele orientări pot fi derivate din analiza post-hoc a subgrupurilor din studiul de supraveghere ORAL, dar există și incertitudini care derivă, de exemplu, din gradul de generalizare a datelor din studiul de supraveghere ORAL pentru toate populațiile vizate de indicațiile aprobate pentru inhibitorii JAK.

Luând în considerare toate datele disponibile și opinia AHEG, PRAC a considerat că o abordare care vizează o precizie crescută și care se axează pe factori de risc individuali ușor de identificat, în loc să limiteze utilizarea la toate populațiile țintă respective, reprezintă opțiunea preferată de a menține un

raport beneficiu-risc pozitiv fără a priva pacienții cu risc mic de evenimente adverse de o opțiune de tratament eficace. Prin urmare, PRAC a recomandat introducerea atenționărilor aplicabile pacienților cu anumiți factori de risc la punctul 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului *al tuturor* inhibitorilor JAK aprobați, pentru a ajuta medicii prescriptori să evalueze beneficiile și riscurile la care este expus fiecare pacient.

Pentru toate medicamentele, PRAC a recomandat, de asemenea, actualizarea elementelor principale din materialele educaționale existente în conformitate cu măsurile de reducere la minimum a riscurilor recomandate în cursul acestei proceduri, în scopul actualizării studiilor de siguranță post-autorizare existente pentru monitorizarea noilor riscuri identificate și pentru actualizarea studiilor existente privind utilizarea medicamentelor sau în scopul punerii în aplicare a unui studiu nou privind utilizarea medicamentelor, în cazul în care nu există astfel de studii pentru evaluarea eficacității măsurilor recomandate recent pentru reducerea la minimum a riscurilor. PRAC a luat cunoștință de recomandarea AHEG de a lua în considerare activități de farmacovigilență suplimentare. Cu toate acestea, PRAC nu a considerat că astfel de activități suplimentare sunt necesare, deoarece există o serie de studii de siguranță post-autorizare în curs pentru cei 5 inhibitori JAK. PRAC a fost de acord că trebuie distribuite comunicări directe către personalul medical, pentru a oferi informații cu privire la măsurile recomandate pentru reducerea la minimum a riscurilor.

## Raportul beneficiu-risc pentru fiecare inhibitor JAK analizat

### Cibinqo (abrocitinib)

Cibinqo a fost aprobat recent pentru tratamentul bolii dermatitei atopice (DA). În ceea ce privește beneficiul, abrocitinibul s-a dovedit eficace pentru tratamentul **DA** atât în studiile cu administrare în monoterapie, cât și în asociere cu alte tratamente. Efectele observate la pacienții cărora li s-a administrat tratament imunosupresiv sistemic anterior au fost în concordanță cu rezultatele obținute la populația totală de pacienți inclusă în studii. Tratamentul de inducție-întreținere pe termen lung a prevenit puseele evolutive de DA la majoritatea pacienților. În prezent, medicamentul este autorizat pentru utilizarea unei doze de 200 mg o dată pe zi ca tratament de inducție, cu scopul de a obține rapid controlul bolii, urmată de reducerea dozei la cea mai mică doză eficace pentru tratamentul de întreținere la majoritatea pacienților. La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste se recomandă o doză inițială de 100 mg o dată pe zi și există o trimitere la pct. 4.4 și 4.8 din RCP pentru alte categorii de pacienți care pot avea beneficii de pe urma unei doze inițiale de 100 mg.

În ceea ce privește riscurile cunoscute, datele disponibile cu privire la siguranța pe termen lung sunt limitate. Cu toate acestea, evenimentele trombotice, inclusiv embolia pulmonară, sunt deja menționate ca reacții adverse la medicament mai puțin frecvente. În plus, herpesul zoster, inclusiv herpes zoster oftalmic (frecvent), și pneumonia (mai puțin frecventă) sunt deja menționate ca reacții adverse la medicament. În ceea ce privește ECVM, deși datele disponibile în prezent nu sunt încă suficiente pentru o concluzie finală, acestea au tendința de a fi dependente de doză și de a avea o incidență mai mare decât în ramura comparativă din cadrul studiilor.

Având în vedere rezultatele studiului de supraveghere ORAL, care a demonstrat că riscurile crescute pentru unele dintre motivele principale de îngrijorare în materie de siguranță au devenit evidente abia după mai mult de 2 ani de tratament, există incertitudini cu privire la siguranța pe termen lung a abrocitinibului. Cu toate acestea, deoarece rezultatele acestui studiu sunt considerate relevante pentru toate substanțele vizate de această sesizare, rezultatele principale sunt considerate motive de îngrijorare în materie de siguranță și pentru abrocitinib. Prin urmare, PRAC a recomandat actualizări ale informațiilor referitoare la produs pentru a pune în aplicare atenționări pentru întreaga clasă de inhibitori JAK. De asemenea, au fost efectuate revizuri suplimentare ale atenționărilor privind afecțiunile maligne și TEV (pct. 4.4 din RCP) în urma reevaluării datelor specifice privind abrocitinibul în timpul acestei proceduri.

În plus, întrucât datele din studiul de supraveghere ORAL sugerează că riscurile pentru rezultatele majore în materie de siguranță referitoare la ECVM, TEV și afecțiuni maligne cresc odată cu doza, PRAC a recomandat actualizarea dozelor (pct. 4.2 din RCP), pentru a recomanda o doză inițială de 100 mg la pacienții cu riscuri mai mari de TEV, ECVM și afecțiuni maligne și utilizarea dozei de 200 mg la pacienții la care o doză mai mare oferă cele mai mari beneficii, și anume la cei cu o activitate crescută a bolii, dar care nu prezintă un risc mai mare de ECVM, TEV și afecțiuni maligne, sau la pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 100 mg. Doza trebuie redusă la 100 mg o dată pe zi după obținerea controlului bolii. În plus, PRAC a recomandat utilizarea dozei de 100 mg o dată pe zi la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

### Jyseleca (filgotinib)

În ceea ce privește beneficiul stabilit al tratamentului cu filgotinib, datele disponibile susțin că este un tratament eficace pentru **PR** și **CU**. În plus, datele generale prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață susțin că utilizarea tratamentului cu filgotinib le-ar putea aduce beneficii și pacienților cu PR sau CU care nu au reușit să obțină răspunsul terapeutic cu un inhibitor al TNF. Doza

recomandată în prezent pentru Jyseleca este de 200 mg o dată pe zi; se recomandă o doză inițială de 100 mg la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

În general, principalele rezultate în materie de siguranță ale studiului de supraveghere ORAL cu risc crescut de TEV, ECVM, infecții grave și afecțiuni maligne cu tofacitinib comparativ cu un blocant TNF) sunt considerate efecte de clasă relevante pentru toți inhibitorii JAK pentru indicațiile aprobate, iar pct. 4.4 din RCP este actualizat pentru a implementa atenționările aplicabile clasei. În plus, pct. 4.8 din RCP este actualizat în urma evaluării datelor specifice pentru filgotinib în timpul acestei proceduri, în scopul adăugării sepsisului ca reacție adversă la medicament (frecvență: mai puțin frecventă).

Întrucât datele din studiul de supraveghere ORAL sugerează că riscurile de ECVM, TEV și afecțiuni maligne cresc odată cu doza, PRAC a recomandat utilizarea a 100 mg o dată pe zi pentru tratamentul PR și pentru tratamentul de întreținere pentru CU, la pacienții cu risc crescut de TEV, ECVM și afecțiuni maligne și la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. În cazul unui control insuficient al bolii, doza poate fi mărită la 200 mg o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă.

### **Olumiant (baricitinib)**

În ceea ce privește beneficiile cunoscute ale tratamentului cu baricitinib, datele disponibile susțin faptul că acesta este un tratament eficace pentru indicațiile aprobate.

În ceea ce privește **DA**, pe baza studiilor clinice, raportul beneficiu-risc pentru baricitinib a fost considerat pozitiv la pacienții tratați anterior cu terapie sistemică (ciclosporină) înainte de administrarea tratamentului cu baricitinib. Dupilumab a fost al doilea tratament sistemic aprobat, disponibil la momentul depunerii cererii de autorizare a baricitinib. Nu s-au efectuat studii pentru comparația directă cu ciclosporina sau cu dupilumab. În ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu DA tratați cu tratament sistemic înainte de administrarea tratamentului cu baricitinib, programul de dezvoltare a inclus pacienți care erau candidați doar pentru tratamentul sistemic. În setul de date All BARI AD, 51 % din pacienți au primit tratament anterior și s-a efectuat un studiu la pacienți tratați anterior cu ciclosporină. În acest studiu, procentul de pacienți care au atins EASI75 în săptămâna 16 a fost semnificativ mai mare decât în cazul placebo, iar rezultatele secundare au sprijinit aceste concluzii. Efectele au persistat cel puțin 52 de săptămâni.

În cazul **AA**, două studii principale efectuate la 1 200 de adulți cu alopecie areata severă au arătat că baricitinibul a fost eficace în reducerea căderii părului în comparație cu placebo. În aceste studii, după 36 de săptămâni de tratament, căderea părului de pe scalp s-a ameliorat de la peste 50 % la sub 20 % la 34 % din participanții care au luat 4 mg de Olumiant și la 20 % din participanții care au luat 2 mg de Olumiant, în comparație cu 4 % din participanții care au luat placebo.

Principala sursă de comparație privind siguranța între baricitinib și blocantul TNF rezultă în prezent din studiul observațional B023 privind **PR**, care sugerează un risc crescut de ECVM (IRR 0,92; 1,27-2,91) și de TEV (IRR 1,34; 0,84-2,14) în ceea ce privește baricitinib, comparativ cu blocantul TNF. Acest risc mai mare de TEV a fost, de asemenea, identificat într-un studiu clinic care a comparat direct baricitinib și blocanții TNF. TEV este deja o reacție adversă la medicament menționată/cunoscută pentru baricitinib și este inclusă în informațiile referitoare la produs. În plus, riscurile crescute de ECVM și TEV observate par a fi consecvente pentru tofacitinib și baricitinib și luând în considerare presupusul efect al clasei de inhibitori JAK; principalele rezultate în materie de siguranță ale studiului de supraveghere ORAL sunt considerate relevante și pentru baricitinib. Nu în ultimul rând, există date care demonstrează că baricitinibul are un efect relevant clinic și la pacienții cu răspuns anterior inadecvat la adalimumab (blocant TNF).

Per total, rezultatele principale în materie de siguranță ale studiului de supraveghere ORAL [risc crescut de TEV, ECVM, infecții grave și afecțiuni maligne (excluzând cancerul de piele non-melanom)

asociate cu tofacitinib comparativ cu blocanții TNF] sunt considerate efecte de clasă ale tuturor inhibitorilor JAK. În plus, datele disponibile din studiile clinice cu privire la baricitinib indică tendințe de creștere a incidenței unora dintre evenimentele adverse care prezintă interes și în timpul tratamentului cu baricitinib. Prin urmare, PRAC a recomandat actualizarea informațiilor referitoare la produs pentru a pune în aplicare atenționările pentru clasa inhibitorilor JAK și pentru a le aplica la toate indicațiile tratamentului cu baricitinib, inclusiv indicația pentru AA.

Întrucât datele din studiul de supraveghere ORAL sugerează că riscurile pentru rezultatele majore în materie de siguranță privind ECVM, TEV și afecțiunile maligne cresc odată cu doza, recomandarea actuală de a utiliza doza de 2 mg la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani este actualizată pentru a recomanda utilizarea unei doze mai mici de 2 mg o dată pe zi la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și la pacienți cu risc mărit de TEV, ECVM și afecțiuni maligne. În cazul unui răspuns inadecvat, se poate avea în vedere o doză de 4 mg o dată pe zi.



## **Rinvoq (upadacitinib)**

Beneficiul general al tratamentului cu upadacitinib este considerat neschimbat prin procedura actuală și, prin urmare, este în concordanță cu prezentarea datelor privind eficacitatea la pct. 5.1 din RCP-ul aprobat. Datele prezentate de către deținătorul autorizației de punere pe piață susțin beneficiile tratamentului cu upadacitinib și la pacienții cu PR, APs și SA care nu au reușit să obțină un răspuns terapeutic anterior la blocanții TNF.

În ceea ce privește **DA**, upadacitinibul are o eficacitate relevantă clinic, cu debut rapid, și se administrează pe cale orală. În plus, în prezent nu s-a stabilit siguranța pe termen lung a tratamentului cu upadacitinib, ceea ce reprezintă o incertitudine suplimentară.

Pentru indicațiile aprobate recent, și anume CU și SpA ax nr, profilul de siguranță și motivele de îngrijorare privind raportul beneficiu-risc sunt în concordanță cu cele pentru celelalte indicații aprobate.

După cum s-a concluzionat în evaluarea actuală, principalele rezultate în materie de siguranță obținute din datele studiului de supraveghere ORAL sunt considerate efecte de clasă ale tuturor inhibitorilor JAK. În plus, datele disponibile din studiile clinice cu privire la upadacitinib susțin, de asemenea, că acestea sunt principalele motive de îngrijorare în materie de siguranță. Prin urmare, PRAC a recomandat actualizări ale informațiilor referitoare la produs pentru a pune în aplicare atenționări pentru întreaga clasă de inhibitori JAK. În urma evaluării suplimentare a datelor specifice tratamentului cu upadacitinib pentru adăugarea sepsisului (frecvență: mai puțin frecvent) și a cancerului de piele non-malign (frecvență: frecvent) ca reacții adverse la medicament, s-a revizuit suplimentar formularea atenționărilor privind infecțiile grave și afecțiunile maligne la pct. 4.4 și 4.8 din RCP.

Având în vedere dependența de doză a evenimentelor în materie de siguranță reprezentate de ECVM, TEV și afecțiuni maligne observate în studiul de supraveghere ORAL, care sunt considerate relevante pentru clasa inhibitorilor JAK, PRAC a recomandat actualizarea dozei (pct. 4.2 din RCP) de Rinvoq pentru a recomanda ca în tratamentul DA și tratamentul de întreținere pentru CU să se utilizeze 15 mg o dată pe zi la pacienții cu factori de risc pentru TEV, ECVM și afecțiuni maligne. Se poate lua în considerare o doză de 30 mg o dată pe zi la pacienții cărora o doză mai mare le-ar oferi cele mai multe beneficii, și anume la cei cu o povară mare a bolii, dar care nu sunt expuși unui risc mai mare de TEV, ECVM și afecțiuni maligne, sau la pacienții cu un răspuns inadecvat la doza de 15 mg. De asemenea, în timpul tratamentului de întreținere se recomandă cea mai mică doză eficientă, în ambele situații.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

În ceea ce privește beneficiile cunoscute ale tratamentului cu tofacitinib, datele disponibile susțin că acesta este un tratament eficient pentru indicațiile aprobate. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat acum dovezi de susținere și pentru eficacitatea tratamentului cu tofacitinib la pacienții tratați anterior cu un blocant TNF.

Rezultatele finale ale studiului de supraveghere ORAL (A3921133) indică o incidență crescută a riscurilor majore privind siguranța, și anume reacții adverse cunoscute la tofacitinib, inclusiv ECVM, IM, TEV, afecțiuni maligne și deces, cancer de piele non-malign și infecții grave la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu cei tratați cu un blocant TNF, iar acest model a fost observat pentru ambele doze de tofacitinib aprobate (adică 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi). S-a observat dependența de doză pentru mai multe rezultate în materie de siguranță, cu riscuri crescute de mortalitate din orice cauză, evenimente trombotice și infecții grave în grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi comparativ cu grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și un blocant TNF.

RCP-ul pentru tofacitinib este actualizat pentru a include rezultatele finale ale studiului de supraveghere ORAL la pct. 4.8 și 5.1 din RCP.

Atenționarea existentă privind TEV, afecțiunile maligne și ECVM la pct. 4.4 din RCP este actualizată după cum s-a descris mai sus.

În plus, PRAC a recomandat actualizarea recomandării privind dozele pentru doza de întreținere de 10 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic de CU menționați la pct. 4.2 din RCP, în scopul alinierii la atenționările privind ECVM și afecțiunile maligne de la pct. 4.4 din RCP.

Per total, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq și Xeljanz rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs și a punerii în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor recomandate de PRAC.

### **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență pentru inhibitorii JAK utilizați în tratamentul tulburărilor inflamatorii. Produsele vizate sunt Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq și Xeljanz.
- PRAC a luat în considerare totalitatea datelor prezentate în timpul sesizării în legătură cu riscurile de evenimente cardiovasculare adverse majore (ECVM), de tromboembolie venoasă (TEV), de afecțiuni maligne, de infecții grave și de mortalitate de orice cauză. Printre acestea s-au numărat răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris și în timpul explicațiilor verbale, precum și rezultatul unei reuniuni a grupului ad-hoc de experți.
- PRAC a concluzionat că, pe baza datelor disponibile în prezent, riscurile crescute de ECVM, TEV, afecțiuni maligne, infecții grave și mortalitate de orice cauză observate în studiul de supraveghere ORAL pentru tofacitinib comparativ cu blocanții TNF sunt considerate efecte de clasă ale inhibitorilor JAK. De asemenea, PRAC a concluzionat că aceste observații privind siguranța la pacienții cu poliartrită reumatoidă se aplică tuturor indicațiilor aprobate pentru inhibitorii JAK utilizați în tratamentul tulburărilor inflamatorii cronice. Cu toate acestea, amploarea riscului absolut depinde de riscul de fond la populațiile respective.
- Pentru a reduce la minimum aceste riscuri, PRAC a recomandat introducerea atenționărilor pentru toți inhibitorii JAK din această analiză care să indice că aceste medicamente trebuie utilizate la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, fumători activi sau care au fumat pe termen lung, cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular sau cu alți factori de risc de afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne existente sau în antecedente), numai dacă nu există alternative de tratament adecvate. Se recomandă utilizarea prudentă la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus.
- PRAC a recomandat revizuirea recomandării actuale de reducere a dozei la anumite grupuri de pacienți cu factori de risc, deoarece s-a constatat că ECVM, TEV, afecțiunile maligne, infecțiile grave și mortalitatea de orice cauză sunt dependente de doză.
  - Pentru Cibinco, se recomandă o doză inițială mai mică la pacienții cu risc crescut de TEV, ECVM și afecțiuni maligne, cu posibilitatea de creștere a dozei în cazul unui răspuns inadecvat. Doza mai mică este recomandată pentru utilizare la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.
  - Pentru Jyseleca, în tratamentul PR și în tratamentul de întreținere pentru CU, se recomandă o doză mai mică la pacienții cu risc mai mare de TEV, ECVM și afecțiuni

maligne și la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, cu posibilitatea de creștere a dozei în cazul unui răspuns inadecvat.

- Pentru Olumiant, se recomandă o doză mai mică la pacienții cu risc crescut de ETV, EACM și afecțiuni maligne, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și la pacienții cu antecedente de infecții cronice și recurente, cu posibilitatea creșterii dozei în caz de răspuns inadecvat.
  - Pentru Rinvoq, în tratamentul DA și în tratamentul de întreținere pentru CU, se recomandă o doză mai mică la pacienții cu risc mai mare de TEV, ECVM, afecțiuni maligne și la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, cu posibilitatea creșterii dozei în cazul unui răspuns inadecvat.
  - Pentru Xeljanz, doza mare nu mai este recomandată pentru tratamentul pacienților cu colită ulcerativă cu factori de risc CV și afecțiuni maligne, cu excepția cazului în care nu este disponibil alt tratament adecvat.
- Pe baza datelor clinice prezentate, PRAC a recomandat includerea de reacții adverse noi pentru Jyseleca, cu adăugarea sepsisului (frecvență: mai puțin frecventă) și pentru Rinvoq, cu adăugarea sepsisului (frecvență: mai puțin frecventă) și a cancerului de piele non-malign (frecvență: frecventă).
  - PRAC a recomandat actualizarea corespunzătoare a elementelor principale din materialele educaționale.
  - PRAC a recomandat actualizări corespunzătoare ale planurilor de management al riscurilor, inclusiv ale studiilor privind utilizarea medicamentelor.
  - De asemenea, PRAC a aprobat comunicări directe către personalul medical, împreună cu calendarul de distribuire pentru acestea.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Cibirqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq și Xeljanz

- este favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a luării altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor conform descrierii de mai sus.

#### **Avizul Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP)**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.