

**Anexo**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El 28 de enero de 2022, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq y Xeljanz.

### Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Este procedimiento de arbitraje se refiere a los inhibidores de JAK (iJAK) aprobados para trastornos inflamatorios:

- Xeljanz (tofacitinib): artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), colitis ulcerosa (CU) y artritis idiopática juvenil (AIJ).
- Olumiant (baricitinib): AR, alopecia areata (AA) y dermatitis atópica (DA)
- Cibinqo (abrocitinib): DA
- Jyseleca (filgotinib): AR y CU
- Rinvoq (upadacitinib): AR, APs, EA, espondiloartritis axial no radiográfica (EspAx-nr), CU y DA

Estos medicamentos inhiben diferentes isoformas de JAK, que atenúa la señalización a través de interleucinas e interferones, con la consiguiente modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

Los antecedentes de este procedimiento de arbitraje se basan en los datos del estudio de ORAL Surveillance A3921133. Se trata de un estudio aleatorizado de fase IIIb/IV que evalúa la seguridad de dos dosis de tofacitinib (5 mg y 10 mg dos veces al día) en comparación con inhibidores del TNF (iTNF). El estudio forma parte de un compromiso poscomercialización para evaluar el riesgo de episodios cardiovasculares en sujetos de 50 años o más con AR activa moderada o grave que presenten al menos un factor de riesgo cardiovascular.

Los resultados provisionales del estudio ORAL Surveillance se evaluaron en 2019 en un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 20 (EMEA/H/A-20/1485) y se incluyó un análisis preliminar de los resultados finales en el procedimiento de gestión de señales (EPITT 19382), que concluyó en junio de 2021. El PRAC concluyó que el tofacitinib se asocia a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) y que existe un riesgo potencial de aumento de la mortalidad. Esto se debió en parte a una mayor tasa de mortalidad por infecciones graves con tofacitinib y fue especialmente evidente en pacientes de 65 años o más. Además, se observó una mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes (MACE) y un mayor riesgo de neoplasias malignas con tofacitinib en comparación con los iTNF. La IP de tofacitinib se actualizó en consecuencia, pero no la de los otros iJAK.

Los resultados finales del estudio de ORAL Surveillance confirmaron los hallazgos observados en el análisis preliminar. No se ha completado ningún estudio aleatorizado y controlado con los otros iJAK que permita evaluar específicamente los problemas de seguridad relevantes. Sin embargo, se han obtenido los resultados preliminares del estudio observacional I4V-MC-B023 (B023) sobre baricitinib, que indican una mayor tasa de MACE y TEV con baricitinib en comparación con los iTNF en los pacientes con AR. Por tanto, se inició un procedimiento de arbitraje en materia de seguridad para evaluar si los problemas de seguridad relativos a los MACE, los TEV, las infecciones graves, las neoplasias malignas y la mortalidad observados en los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con tofacitinib son un efecto de clase y para evaluar su impacto en la relación beneficio-riesgo de los iJAK utilizados en el tratamiento de los trastornos inflamatorios crónicos.

Tras la evaluación de los datos farmacodinámicos disponibles actualmente, junto con el conocimiento actual de los perfiles de seguridad de estas sustancias, el PRAC consideró los principales acontecimientos de seguridad observados durante el tratamiento con tofacitinib en el estudio ORAL Surveillance como efectos generales de la clase de los iJAK. Esta opinión también fue respaldada por el grupo de expertos ad hoc.

Se reconoce que la medida en que los datos de tofacitinib en ORAL Surveillance relativos a MACE, TEV, infecciones graves, neoplasias malignas y mortalidad son aplicables a todos los iJAK aprobados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las poblaciones destinatarias depende también de las similitudes de las respectivas poblaciones, incluida la presencia de factores de riesgo para la aparición de los acontecimientos adversos observados. En general, la población del estudio ORAL Surveillance se considera suficientemente similar a las poblaciones cubiertas por las indicaciones de artritis en adultos con AR y APs como para permitir la extrapolación de los datos. Se considera que las poblaciones con otros trastornos reumáticos y CU son suficientemente similares en lo que respecta a las características nosológicas importantes y los factores de riesgo iniciales como para que los datos de ORAL Surveillance sean pertinentes.

En la población con DA, la prevalencia de los factores de riesgo (incluida la edad y las comorbilidades) es diferente a la de una población con AR, principalmente debido a la menor edad y a las diferencias específicas entre las enfermedades. Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con DA ya tienen un mayor riesgo de comorbilidades cardiovasculares en comparación con la población general (p. ej., Ivert et al., 2019), lo que respalda la extrapolación de los resultados de la AR en el estudio ORAL Surveillance a la DA. Con respecto al tratamiento de la AA grave, el PRAC reconoció que este grupo de pacientes generalmente tiene menos factores de riesgo para los principales resultados de seguridad graves en comparación con, por ejemplo, los pacientes con AR, ya que al menos no están asociados a la enfermedad subyacente.

Sin embargo, como también señaló el grupo de expertos ad hoc, si un paciente tiene factores de riesgo en cualquiera de las indicaciones autorizadas, el paciente también correría el riesgo de los resultados de seguridad en los que se centra esta revisión. Los iJAK se utilizan para indicaciones que requieren tratamiento crónico, lo que podría exponer a los pacientes sin factores de riesgo durante periodos de tiempo prolongados. Por lo tanto, incluso un pequeño aumento en el riesgo absoluto de acontecimientos adversos graves puede ser clínicamente trascendente. Estos riesgos se controlan y se caracterizarán en mayor medida en los PASS en curso.

Por tanto, dado que los acontecimientos de seguridad se consideran efectos de clase y que los factores de riesgo de estos acontecimientos pueden darse en poblaciones tratadas con cualquiera de los iJAK, el PRAC concluyó que estos problemas de seguridad importantes son pertinentes para todas las indicaciones aprobadas, incluidas las poblaciones con DA y AA.

### **Repercusión de los efectos de clase en la relación beneficio-riesgo de todos los iJAK objeto de revisión**

En cuanto a los beneficios de los iJAK, no se han identificado nuevos datos en esta revisión. Es importante destacar que, en general, sus beneficios también parecen clínicamente pertinentes para los sujetos que no han respondido a los anti-TNF (en las indicaciones no dermatológicas) o al tratamiento sistémico previo de la DA, respectivamente.

Dado que los datos del estudio ORAL Surveillance sugieren que el riesgo de los principales resultados de seguridad aumenta con la dosis, se recomienda revisar las recomendaciones posológicas actuales (sección 4.2 del RCP) de todos los productos a fin de reducir la dosis en pacientes con factores de riesgo de MACE, TEV o neoplasias malignas y en pacientes a partir de 65 años, según proceda.

Se actualizaron las advertencias y precauciones especiales (sección 4.4 del RCP) de todos los productos con el fin de armonizarlas con las recomendaciones actuales para el uso de tofacitinib basadas en el estudio ORAL Surveillance. En la actualidad, se recomienda utilizar tofacitinib únicamente si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años, en pacientes que fumadores o exfumadores y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular. Se recomienda un uso prudente en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV.

El grupo de expertos ad hoc también recomendó reforzar la advertencia existente de Xeljanz para indicar que el producto debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo y mayores de 50 años, de acuerdo con los criterios de inclusión del estudio ORAL Surveillance. Sin embargo, los pacientes con factores de riesgo similares a los incluidos en el estudio ORAL Surveillance ya están reflejados en la advertencia existente del tofacitinib, como se ha descrito anteriormente.

Las advertencias recomendadas durante esta revisión incluyen todavía algunas actualizaciones de la advertencia existente del tofacitinib:

- La advertencia sobre MACE se actualiza para incluir los *antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica* como factor de riesgo, lo que está respaldado por un análisis a posteriori del estudio ORAL Surveillance.
- Se actualizaron las advertencias sobre MACE y neoplasias malignas para indicar que los factores de riesgo se aplican a los fumadores *de larga duración*, de acuerdo con la población de pacientes del estudio ORAL Surveillance.
- La mortalidad por cualquier causa supone un riesgo añadido para los pacientes a partir de 65 años.
- Los factores de riesgo de TEV se actualizaron para excluir aquellos que se solapaban con los de neoplasias malignas y MACE, a fin de evitar discrepancias en la información comunicada en las advertencias, ya que se dan recomendaciones diferentes.

Con el fin de destacar específicamente las consideraciones más importantes para los médicos prescriptores antes y durante el uso de estos iJAK, el PRAC recomendó añadir un recuadro de advertencia en la sección 4.4 del RCP para indicar los grupos de pacientes en los que solo se deben utilizar iJAK si no se dispone de otras alternativas de tratamiento.

Se evaluó el impacto de los problemas de seguridad identificados en el estudio ORAL Surveillance en todas las indicaciones aprobadas de todos los iJAK objeto de revisión. El PRAC reconoció el hecho de que, como también ha señalado el grupo de expertos ad hoc, la población de ORAL Surveillance constituye una población de alto riesgo CV que no incluye a personas con bajo riesgo CV, de acuerdo con los criterios de inclusión. Esta población enriquecida con respecto al riesgo CV tenía una duración media de la AR de más de 10 años (Ytterberg et al., 2022), por lo que en muchos aspectos podría diferir de las poblaciones de la UE destinatarias de las indicaciones aprobadas de los iJAK. El PRAC también señaló que la magnitud de los riesgos absolutos observados en el estudio ORAL Surveillance es probablemente menor en las poblaciones con un riesgo de partida más bajo. La dificultad principal radica en estimar la magnitud de los riesgos absolutos en diferentes grupos de pacientes con un riesgo de partida más bajo y las características de la enfermedad para sopesar estos riesgos frente a los beneficios observados/esperados y llegar a una conclusión sobre unas medidas de mitigación del riesgo proporcionadas. Para esta evaluación, se puede obtener cierta orientación a partir del análisis a posteriori de los subgrupos del estudio ORAL Surveillance, pero también hay incertidumbres derivadas, por ejemplo, del grado de generalizabilidad de los datos de ORAL Surveillance a todas las poblaciones destinatarias de las indicaciones aprobadas de los iJAK.

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles y el punto de vista del grupo de expertos ad hoc, el PRAC consideró que la opción preferida para mantener una relación beneficio-riesgo positiva sin tener que privar a los pacientes con un riesgo bajo de acontecimientos adversos de una opción de tratamiento eficaz es un enfoque dirigido a lograr una mayor precisión y centrado en los factores de riesgo individuales fácilmente identificables, en lugar de limitar el uso en las respectivas poblaciones destinatarias. Por tanto, el PRAC recomendó incluir advertencias aplicables a los pacientes con determinados factores de riesgo en la sección 4.4 del RCP de *todos* los iJAK aprobados para facilitar a los médicos prescriptores la evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente.

Para todos los productos, el PRAC recomendó también la actualización de los elementos clave de los materiales educativos existentes de acuerdo con las medidas de minimización de riesgos recomendadas durante este procedimiento, la actualización de los PASS existentes para controlar los nuevos riesgos identificados y la actualización de los estudios de utilización de medicamentos (EUM) existentes, o la implementación de un nuevo EUM en caso de que no se disponga de ninguno, para evaluar la eficacia de las nuevas medidas de minimización de riesgos recomendadas. El PRAC reconoció la recomendación del grupo de expertos ad hoc de considerar actividades de farmacovigilancia adicionales. Sin embargo, el PRAC no consideró necesarias estas actividades adicionales, ya que hay una serie de PASS en curso para los 5 iJAK. El PRAC acordó que se debe distribuir una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informarles sobre las medidas de minimización del riesgo recomendadas.

## **Relación beneficio-riesgo de cada iJAK objeto de revisión**

### **Cibinqo (abrocitinib)**

Cibinqo ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la DA. En lo que respecta al beneficio, el abrocitinib ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la **DA**, tanto en monoterapia como en combinación. Los efectos en pacientes que habían recibido tratamiento previo con inmunodepresores sistémicos fueron coherentes con los resultados observados en la población general del estudio. Se logró la prevención a largo plazo de la exacerbación de la DA en la mayoría de los pacientes con la pauta de inducción y mantenimiento. El producto está aprobado actualmente con una posología de 200 mg una vez al día como tratamiento de inducción, con el objetivo de lograr rápidamente el control de la enfermedad, seguido de una reducción de la dosis hasta la dosis mínima eficaz para el tratamiento de mantenimiento en la mayoría de los pacientes. Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en los pacientes de 65 años o más, y en las secciones 4.4 y 4.8 del RCP se hace referencia a otros grupos de pacientes que podrían beneficiarse de una dosis inicial de 100 mg.

Con respecto a los riesgos establecidos, los datos de seguridad disponibles a largo plazo son limitados. No obstante, los episodios tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar, ya se citan como reacciones adversas poco frecuentes. Además, el herpes zóster, incluido el zóster oftálmico (frecuente), y la neumonía (poco frecuente) ya se incluyen como reacciones adversas. En el caso de los MACE, aunque los datos disponibles en la actualidad todavía no están maduros para extraer una conclusión definitiva, en los estudios se observa una tendencia hacia la dependencia de la dosis y una incidencia mayor que en el grupo comparativo.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio ORAL Surveillance, que muestran que el mayor riesgo de algunos de los problemas de seguridad clave solo se hizo evidente después de más de 2 años de tratamiento, existen incertidumbres con respecto a la seguridad a largo plazo del abrocitinib. No obstante, dado que los resultados de este estudio se consideran pertinentes para todas las sustancias incluidas en este procedimiento de arbitraje, los principales resultados se consideran problemas de seguridad también para el abrocitinib. Por tanto, el PRAC recomendó actualizar la información sobre el

producto para incluir advertencias en toda la clase de los iJAK. También se realizaron otras revisiones de las advertencias sobre neoplasias malignas y TEV (sección 4.4 del RCP) tras evaluar los datos específicos del abrocitinib durante este procedimiento.

Además, dado que los datos del estudio ORAL Surveillance sugieren que los riesgos de los principales resultados de seguridad correspondientes a MACE, TEV y neoplasias malignas aumentan con la dosis, el PRAC recomendó actualizar la posología (sección 4.2 del RCP) para recomendar una dosis inicial de 100 mg en pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas y reservar la dosis de 200 mg para aquellos pacientes que se beneficiarían más de una dosis mayor, es decir, aquellos con una elevada carga de enfermedad pero sin un mayor riesgo de MACE, TEV y neoplasias malignas, o para pacientes con una respuesta insuficiente a la dosis de 100 mg. Una vez controlada la enfermedad, la dosis debe reducirse a 100 mg una vez al día. Además, el PRAC recomendó el uso de 100 mg una vez al día en pacientes de 65 años o más.

### **Jyseleca (filgotinib)**

Con respecto al beneficio establecido del filgotinib, los datos disponibles respaldan que el filgotinib es un tratamiento eficaz para la **AR** y la **CU**. Además, los datos globales presentados por el titular de la autorización de comercialización respaldan que, en el caso de los pacientes con AR o CU que no han logrado una respuesta terapéutica a un inhibidor del TNF, el uso de filgotinib podría seguir siendo beneficioso. La dosis actualmente recomendada de Jyseleca es de 200 mg una vez al día, con una dosis inicial de 100 mg en pacientes a partir de 75 años.

En general, los principales resultados de seguridad del estudio ORAL Surveillance que indican un mayor riesgo de TEV, MACE, infecciones graves y neoplasias malignas con tofacitinib que con los iTNF se consideran efectos de clase pertinentes para todos los iJAK en sus indicaciones aprobadas, y la sección 4.4 del RCP se ha actualizado para incluir advertencias sobre estos efectos de clase. Además, la sección 4.8 del RCP se ha actualizado tras la revisión de los datos específicos de filgotinib durante este procedimiento, para añadir la sepsis como reacción adversa (frecuencia: poco frecuente).

Dado que los datos del estudio ORAL Surveillance indican que los riesgos de MCAE, TEV y neoplasias malignas aumentan con la dosis, el PRAC recomendó el uso de 100 mg una vez al día para el tratamiento de la AR y el tratamiento de mantenimiento de la CU en pacientes con un mayor riesgo de TEV, MACE o neoplasias malignas y en pacientes de 65 años o más. La dosis debe aumentarse a 200 mg una vez al día en caso de que el control de la enfermedad sea insuficiente. Para el tratamiento a largo plazo debe utilizarse la dosis eficaz más baja.

### **Olumiant (baricitinib)**

Con respecto a los beneficios establecidos del baricitinib, los datos disponibles respaldan que el baricitinib es un tratamiento eficaz en las indicaciones aprobadas.

En el caso de la **DA**, la relación beneficio-riesgo del baricitinib se consideró positiva en los pacientes que recibieron tratamiento sistémico (ciclosporina) antes del baricitinib, según los estudios clínicos. El dupilumab era el segundo tratamiento sistémico aprobado disponible en el momento de la solicitud de la autorización de comercialización del baricitinib. No se han realizado estudios comparativos directos con ciclosporina o dupilumab. En cuanto a la eficacia en pacientes con DA que han recibido tratamiento sistémico antes del baricitinib, el programa de desarrollo incluyó a pacientes que eran candidatos únicamente al tratamiento sistémico. En el conjunto de datos de todos los pacientes DA tratados con baricitinib, el 51 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo, y un estudio se había realizado en pacientes tratados previamente con ciclosporina. En este estudio, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta EASI75 en la semana 16 fue significativamente mayor que en el grupo del placebo y los resultados secundarios respaldaron estos hallazgos. Los efectos duraron al menos 52 semanas.

En el caso de la **AA**, dos estudios principales en los que participaron 1200 adultos con alopecia areata grave demostraron que el baricitinib era eficaz para reducir la caída del cabello en comparación con el placebo. En estos estudios, al cabo de 36 semanas de tratamiento, el grado de caída del cabello pasó de más del 50 % a menos del 20 % en el 34 % de los participantes que tomaron 4 mg de baricitinib y en el 20 % de los que tomaron 2 mg de baricitinib, en comparación con el 4 % de los que tomaron placebo.

En la actualidad, la principal fuente para la comparación de la seguridad entre el baricitinib y los iTNF procede del estudio observacional B023 en la **AR**, que sugiere un mayor riesgo de MACE (CTI 0,92; 1,27 -2,91) y TEV (CTI 1,34; 0,84 -2,14) con el baricitinib que con los iTNF. Este mayor riesgo de TEV también se observó en un ensayo clínico en el que se compararon directamente el baricitinib y los iTNF. La TEV ya está incluida entre las reacciones adversas enumeradas/conocidas del baricitinib y se refleja en la ficha técnica. Además, el aumento observado del riesgo de MACE y TEV parece ser uniforme para el tofacitinib y el baricitinib, lo que está en consonancia con el supuesto efecto de la clase de los iJAK; los principales resultados de seguridad del estudio ORAL Surveillance se consideran pertinentes también para el baricitinib. Por último, hay datos que demuestran que el baricitinib tiene un efecto clínicamente trascendente también en pacientes con una respuesta insuficiente al tratamiento previo con adalimumab (un iTNF).

En general, los principales resultados de seguridad del estudio ORAL Surveillance (aumento del riesgo de TEV, MACE, infecciones graves y neoplasias malignas [excluido el CPNM] con tofacitinib frente a iTNF) se consideran efectos de clase de todos los iJAK. Además, los datos de los estudios clínicos disponibles sobre el baricitinib muestran una tendencia hacia una mayor incidencia de algunos de los acontecimientos adversos de interés también con el baricitinib. Por tanto, el PRAC recomendó actualizar la información sobre el producto para introducir advertencias en toda la clase de iJAK, lo que se aplica a todas las indicaciones del baricitinib, incluida la AA.

Dado que los datos del estudio ORAL Surveillance indican que el riesgo, por lo que respecta a los principales resultados de seguridad de MACE, TEV y neoplasias malignas, aumenta con la dosis, la recomendación actual de utilizar la dosis de 2 mg en pacientes  $\geq 75$  años se actualiza para recomendar el uso de la dosis más baja, de 2 mg una vez al día, en pacientes a partir de 65 años, y en pacientes expuestos a un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia. En caso de respuesta inadecuada podrá considerarse una dosis diaria de 4 mg.

### **Rinvoq (upadacitinib)**

Se considera que el beneficio global del tratamiento con upadacitinib no se modifica con el procedimiento actual y, por tanto, es coherente con los datos de eficacia presentados en la sección 5.1 del RCP aprobado. Los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización respaldan los beneficios del upadacitinib también en pacientes con AR, APs y EA que no han logrado una respuesta terapéutica al tratamiento previo con iTNF.

En cuanto a la **DA**, el upadacitinib tiene una eficacia clínicamente trascendente, con un inicio de la acción rápido, y se administra por vía oral. Actualmente no se ha establecido la seguridad a largo plazo del upadacitinib, lo que constituye una incertidumbre adicional.

Para las indicaciones aprobadas recientemente, es decir, CU y EspAx-nr, el perfil de seguridad y los problemas relativos a la relación beneficio-riesgo son coherentes con los de las otras indicaciones aprobadas.

Como se concluyó en la revisión actual, los principales resultados de seguridad de los datos del estudio ORAL Surveillance se consideran efectos de clase de todos los iJAK. Además, los datos de los estudios clínicos disponibles sobre el upadacitinib respaldan aún más estos problemas de seguridad principales. Por tanto, el PRAC recomendó actualizar la información sobre el producto para incluir advertencias en

toda la clase de los iJAK. Se realizaron otras modificaciones del texto de las advertencias sobre infecciones graves y neoplasias malignas en las secciones 4.4 y 4.8 del RCP tras la revisión de los datos específicos del upadacitinib para añadir la sepsis (frecuencia: poco frecuente) y el CPNM (frecuencia: frecuente) como reacciones adversas.

En vista de la dependencia de la dosis de los episodios de seguridad correspondientes a MACE, TEV y neoplasias malignas observados en el estudio ORAL Surveillance, que se consideran pertinentes para la clase de los iJAK, el PRAC recomendó actualizar la posología (sección 4.2 del RCP) de Rinvoq, de manera que se aconseje usar 15 mg una vez al día para el tratamiento de la DA y el tratamiento de mantenimiento de la CU en pacientes con factores de riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas. Se puede considerar una dosis de 30 mg una vez al día en los pacientes que más puedan beneficiarse de una dosis más alta, es decir, aquellos con una elevada carga de la enfermedad pero sin un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas, o en los pacientes que presenten una respuesta insuficiente con la dosis de 15 mg. También se recomienda la dosis mínima eficaz durante el tratamiento de mantenimiento en ambos contextos.

### **Xeljanz (tofacitinib)**

Con respecto a los beneficios establecidos del tofacitinib, los datos disponibles respaldan que el tofacitinib es un tratamiento eficaz en las indicaciones aprobadas. El titular de la autorización de comercialización ha presentado ahora también pruebas que respaldan la eficacia del tofacitinib en pacientes previamente tratados con iTNF.

Los resultados finales del estudio ORAL Surveillance (A3921133) muestran una mayor incidencia de riesgos de seguridad importantes que son reacciones adversas conocidas del tofacitinib, como MACE, IM, TEV, neoplasias malignas y muerte, CPNM e infecciones graves en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los iTNF, y este patrón se observó con las dos dosis aprobadas de tofacitinib (es decir, 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día). Se observó dependencia de la dosis para varios resultados de seguridad, con un aumento del riesgo de la mortalidad por cualquier causa, episodios tromboembólicos e infecciones graves con 10 mg de tofacitinib dos veces al día en comparación con 5 mg de tofacitinib dos veces al día y con los iTNF.

Las secciones 4.8 y 5.1 del RCP del tofacitinib se han actualizado para incluir los resultados finales del estudio ORAL Surveillance.

La advertencia existente sobre TEV, neoplasias malignas y MACE en la sección 4.4 del RCP se ha actualizado como se ha descrito anteriormente.

Además, el PRAC recomendó actualizar la recomendación posológica de la dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día en pacientes con CU en la sección 4.2 del RCP para que esté en consonancia con las advertencias sobre MACE y neoplasias malignas de la sección 4.4 del RCP.

En general, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq y Xeljanz sigue siendo positiva, sujeta a los cambios en la información sobre el producto y a la implementación de las medidas de minimización de riesgos recomendadas por el PRAC.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de los iJAK utilizados en el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios. Los productos afectados son Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq y Xeljanz.



- El PRAC consideró la totalidad de los datos presentados durante el procedimiento de arbitraje en relación con los riesgos de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes (MACE), tromboembolia venosa (TEV), neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa. Estos datos englobaron las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito y durante las alegaciones verbales, así como el resultado de una reunión del grupo de expertos ad hoc.
- El PRAC concluyó que, en vista de los datos actualmente disponibles, el mayor riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa observado en el estudio ORAL Surveillance con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF se consideran efectos de clase de los iJAK. El PRAC también concluyó que estos hallazgos de seguridad observados en pacientes con artritis reumatoide se aplican a todas las indicaciones aprobadas de los iJAK utilizados en el tratamiento de los trastornos inflamatorios crónicos. Sin embargo, la magnitud absoluta depende del riesgo de partida en las poblaciones respectivas.
- Para minimizar estos riesgos, el PRAC recomendó introducir advertencias para todos los iJAK incluidos en esta revisión para indicar que estos productos solo deben utilizarse en pacientes de 65 años o más, fumadores o exfumadores, con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, o con otros factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas activas o antiguas) si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. Se recomienda un uso prudente en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV distintos de los mencionados anteriormente.
- El PRAC recomendó revisar las recomendaciones posológicas actuales para reducir la dosis en determinados grupos de pacientes con factores de riesgo, ya que se ha observado la aparición de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa de forma dependiente de la dosis.
  - En lo que respecta a Cibinqo, se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas, que podrá aumentarse en caso de respuesta insuficiente. Se recomienda utilizar la dosis más baja en pacientes de 65 años o más.
  - En lo que respecta a Jyseleca para el tratamiento de la AR y el tratamiento de mantenimiento de la CU, se recomienda una dosis más baja en pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas y en pacientes a partir de 65 años, que podrá aumentarse en caso de respuesta insuficiente.
  - En lo que respecta a Olumiant, se recomienda una dosis menor en pacientes expuestos a un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas, en pacientes a partir de 65 años y en pacientes con historial de infecciones crónicas y recurrentes, con la posibilidad de aumentar la dosis en caso de respuesta inadecuada.
  - En lo que respecta a Rinvoq para el tratamiento de la DA y el tratamiento de mantenimiento de la CU, se recomienda una dosis más baja en pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasias malignas y en pacientes a partir de 65 años, que podrá aumentarse en caso de respuesta insuficiente.
  - En lo que respecta a Xeljanz, la dosis alta ya no se recomienda para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa con factores de riesgo CV y de neoplasias malignas, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible.

- En vista de los datos clínicos presentados, el PRAC recomendó incluir las nuevas reacciones adversas de sepsis para Jyseleca (frecuencia: poco frecuente) y de sepsis (frecuencia: poco frecuente) y cáncer de piel no maligno (frecuencia: frecuente) para Rinvoq.
- El PRAC recomendó actualizar en consecuencia los elementos clave de los materiales educativos.
- El PRAC recomendó actualizar en consecuencia los planes de gestión de riesgos, incluidos los estudios de utilización de fármacos.
- El PRAC también acordó una comunicación directa para profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

En vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq y Xeljanz

- es favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto y a otras medidas de minimización de riesgos descritas anteriormente.

### **Dictamen del CHMP**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.