

Allegato
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 28 gennaio 2022, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione europea ha chiesto il parere dell'Agenzia sull'eventualità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

La presente procedura di deferimento riguarda inibitori della Janus chinasi (JAKi) approvati per disturbi infiammatori:

- Xeljanz (tofacitinib): artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (PsA), spondilite anchilosante (SA), colite ulcerosa (CU) e artrite idiopatica giovanile (AIG).
- Olumiant (baricitinib): AR, alopecia areata (AA) e dermatite atopica (DA)
- Cibinqo (abrocitinib): DA
- Jyseleca (filgotinib): AR e CU
- Rinvoq (upadacitinib): AR, PsA, SA, spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA), CU e DA

Questi medicinali inibiscono diverse isoforme di JAK attenuando la segnalazione di interleuchine e interferoni, con conseguente modulazione della risposta immunitaria e infiammatoria.

Le circostanze che hanno portato alla presente procedura di deferimento si basano sui dati dello studio ORAL Surveillance A3921133. Si tratta di uno studio randomizzato di fase 3b/4 volto a valutare la sicurezza di tofacitinib in due dosi (5 mg e 10 mg BID) rispetto agli inibitori del TNF (TNFi). Lo studio è un impegno post-marketing a valutare il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti di età pari o superiore a 50 anni con AR da moderata a severa in forma attiva che presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare.

I risultati intermedi dello studio ORAL Surveillance sono stati valutati nel 2019 in una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 20 (EMEA/H/A-20/1485) e un'analisi preliminare dei risultati finali è stata inclusa nella procedura di segnalazione (EPITT n. 19382), che si è conclusa nel giugno 2021. Il PRAC ha concluso che tofacitinib è associato a un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) e che esiste un rischio potenziale di aumento della mortalità. Tale rischio è stato in parte determinato da un tasso di mortalità più elevato dovuto a infezioni gravi associate a tofacitinib, che è stato particolarmente evidente per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Inoltre, è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e un maggiore rischio di tumore maligno con tofacitinib rispetto al TNFi. Le informazioni sul prodotto di tofacitinib (ma non degli altri JAKi) sono state aggiornate di conseguenza.

I risultati definitivi a conclusione dello studio ORAL Surveillance hanno confermato i risultati osservati nell'analisi preliminare. Non sono stati portati a termine studi randomizzati e controllati con gli altri JAKi per valutare nello specifico i problemi di sicurezza in questione. Tuttavia, i risultati preliminari su baricitinib sono stati messi a disposizione dallo studio osservazionale I4V-MC-B023 (B023) e hanno mostrato un aumento del tasso di MACE e TEV con baricitinib rispetto al TNFi in pazienti affetti da AR. È stata quindi avviata una procedura di deferimento in materia di sicurezza per valutare se i timori per la sicurezza relativi a MACE, TEV, infezioni gravi, tumori maligni e mortalità osservati con tofacitinib nei pazienti con artrite reumatoide siano un effetto di classe e per valutare l'impatto sul rapporto rischio/beneficio dei JAKi utilizzati nel trattamento dei disturbi infiammatori cronici.

In seguito alla valutazione dei dati meccanicistici attualmente a disposizione, insieme alle attuali conoscenze sui profili di sicurezza di queste sostanze, il PRAC ha preso in considerazione i principali eventi di sicurezza osservati durante il trattamento con tofacitinib nello studio ORAL Surveillance come effetti della classe dei JAKi in generale. Questo parere è stato appoggiato anche dal gruppo di esperti ad hoc.

È riconosciuto che la misura in cui i dati di ORAL Surveillance per tofacitinib su MACE, TEV, infezioni gravi, tumori maligni e mortalità si applicano a tutti i JAKi approvati per condizioni infiammatorie, in tutte le popolazioni bersaglio, dipende anche dalle somiglianze tra le rispettive popolazioni, inclusa la presenza di fattori di rischio di comparsa degli eventi avversi osservati. Nel complesso, la popolazione dello studio ORAL Surveillance è considerata sufficientemente simile alle popolazioni a cui si riferiscono le indicazioni per AR e PsA in età adulta per consentire l'estrapolazione dei dati. Le popolazioni bersaglio degli altri disturbi reumatici e della CU sono considerate sufficientemente simili, per quanto riguarda le caratteristiche importanti della malattia e i fattori di rischio al basale, affinché i dati di ORAL Surveillance siano pertinenti.

Per la popolazione con DA, la prevalenza dei fattori di rischio (comprese l'età e le comorbilità) è diversa rispetto a quella di una popolazione con AR: ciò si deve principalmente all'età inferiore e alle differenze specifiche della malattia. A causa della loro malattia di base, i pazienti affetti da DA sono già a maggior rischio di comorbilità cardiovascolari rispetto alla popolazione generale (ad es. Ivert et al., 2019), il che supporta l'estrapolazione dei risultati nell'AR dello studio ORAL Surveillance alla DA. Per quanto riguarda il trattamento dell'AA grave, il PRAC ha riconosciuto che questo gruppo di pazienti presenta generalmente meno fattori di rischio per i principali esiti gravi di sicurezza rispetto, ad esempio, ai pazienti affetti da AR, poiché perlomeno non sono associati alla malattia di base.

Tuttavia, come sottolineato anche dal gruppo di esperti ad hoc, se un paziente presenta fattori di rischio in una qualsiasi delle indicazioni autorizzate, sarebbe ugualmente a rischio per i risultati relativi alla sicurezza oggetto della presente revisione. I JAKi sono usati per indicazioni che richiedono un trattamento cronico, potenzialmente atto a esporre i pazienti senza fattori di rischio per periodi di tempo prolungati. Pertanto, anche un lieve aumento del rischio assoluto di eventi avversi gravi può essere clinicamente rilevante. Questi rischi sono monitorati e saranno ulteriormente caratterizzati nei PASS in corso.

Pertanto, poiché gli eventi relativi alla sicurezza sono considerati effetti di classe e poiché i fattori di rischio per questi eventi possono emergere in popolazioni trattate con un JAKi qualsiasi, il PRAC ha concluso che questi problemi importanti di sicurezza sono pertinenti per tutte le indicazioni approvate, comprese le popolazioni con DA e AA.

In fase di revisione l'impatto degli effetti di classe sul rapporto rischio/beneficio di tutti i JAKi

Per quanto riguarda i benefici dei JAKi, non sono emersi nuovi dati nell'ambito della presente revisione. È importante sottolineare che, in generale, i loro benefici sembrano clinicamente rilevanti anche per i soggetti che, rispettivamente, non rispondono al trattamento anti-TNF (nelle indicazioni non dermatologiche) o al precedente trattamento sistemico per la DA.

Poiché i dati dello studio ORAL Surveillance suggeriscono che i rischi per i principali esiti di sicurezza aumentano con la dose, si raccomanda di rivedere le attuali raccomandazioni posologiche (paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) per tutti i prodotti al fine di ridurre la dose in pazienti con fattori di rischio per MACE, TEV o tumore maligno e in pazienti di età pari o superiore a 65 anni, a seconda dei casi.

Le avvertenze speciali e le precauzioni (paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) sono state aggiornate per tutti i prodotti al fine di allinearle alle attuali raccomandazioni per l'uso di

tofacitinib in base allo studio ORAL Surveillance. Attualmente, si raccomanda di utilizzare tofacitinib solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti di età superiore ai 65 anni, nei pazienti fumatori o che lo sono stati e nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare. Si raccomanda un uso prudente in pazienti con fattori di rischio noti per TEV.

Il gruppo di esperti ad hoc ha inoltre raccomandato di rendere più rigorosa l'avvertenza esistente di Xeljanz indicando che il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio e di età superiore ai 50 anni, conformemente ai criteri di inclusione dello studio ORAL Surveillance. Tuttavia, i pazienti con fattori di rischio simili a quelli inclusi nello studio ORAL Surveillance sono già interessati dall'avvertenza esistente di tofacitinib, come indicato sopra.

Le avvertenze raccomandate durante la presente revisione comprendevano ancora alcuni aggiornamenti all'avvertenza esistente per tofacitinib:

- l'avvertenza relativa ai MACE è stata aggiornata per includere *malattia cardiovascolare aterosclerotica progressa* come fattore di rischio, come confermato da un'analisi post-hoc dello studio ORAL Surveillance;
- le avvertenze su MACE e tumori maligni sono state aggiornate indicando che i fattori di rischio si applicano ai soggetti che hanno fumato *per lungo tempo*, coerentemente con il concetto di tabagismo di lunga durata dei pazienti dello studio ORAL Surveillance;
- la mortalità per tutte le cause è stata aggiunta ai rischi per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni;
- i fattori di rischio per TEV sono stati aggiornati per escludere quelli che si sovrappongono a tumori maligni e MACE, per evitare informazioni discordanti nelle avvertenze dato che vengono fornite diverse raccomandazioni.

Al fine di evidenziare specificamente le considerazioni più importanti per i medici prescrittori prima e durante l'uso di questi JAKi, il PRAC ha raccomandato l'aggiunta di un'avvertenza, inserita in un riquadro nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, nella quale sono riportati i gruppi di pazienti per i quali i JAKi devono essere utilizzati solo se non sono disponibili altre alternative terapeutiche.

È stato preso in considerazione l'impatto dei problemi di sicurezza individuati nello studio ORAL Surveillance in tutte le indicazioni approvate per tutti i JAKi in esame. Il PRAC ha riconosciuto che, come sottolineato anche dal gruppo di esperti ad hoc, la popolazione di ORAL Surveillance costituisce una popolazione ad alto rischio cardiovascolare che, in base ai criteri di inclusione, non includeva soggetti a basso rischio cardiovascolare. Questa popolazione arricchita in riferimento al rischio cardiovascolare presentava una AR con una durata media di oltre 10 anni (Ytterberg et al. 2022), che per molti aspetti potrebbe differire dalle popolazioni dell'UE alle quali sono destinate le indicazioni approvate dei JAKi. Il PRAC ha inoltre osservato che l'entità dei rischi assoluti osservati nello studio ORAL Surveillance è probabilmente inferiore nelle popolazioni con rischio inferiore al basale. La principale difficoltà consiste nello stimare l'entità dei rischi assoluti in diversi gruppi di pazienti con un rischio inferiore al basale e le caratteristiche della malattia per soppesare tali rischi rispetto ai benefici osservati/attesi e trarre conclusioni in merito a misure proporzionate di mitigazione del rischio. Per questa valutazione è possibile ricavare alcune indicazioni dall'analisi post-hoc dei sottogruppi nello studio ORAL Surveillance, ma esistono anche incertezze derivanti, ad esempio, dal grado di estendibilità dei dati di ORAL Surveillance a tutte le popolazioni destinatarie delle indicazioni approvate dei JAKi.

Tenendo conto di tutti i dati disponibili e del parere del gruppo di esperti ad hoc, il PRAC ha ritenuto che un approccio volto a maggiore precisione e attenzione su fattori di rischio individuali prontamente

identificabili, invece di limitarne l'uso nelle rispettive popolazioni bersaglio, sia l'opzione da preferire per mantenere un rapporto rischio/beneficio positivo senza privare i pazienti a basso rischio di eventi avversi di un'opzione di trattamento efficace. Pertanto, il PRAC ha raccomandato di implementare le avvertenze applicabili ai pazienti con determinati fattori di rischio nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di *tutti* i JAKi approvati, al fine di aiutare i medici prescrittori a valutare i benefici e i rischi per il singolo paziente.

Per tutti i medicinali il PRAC ha raccomandato anche l'aggiornamento degli elementi chiave del materiale educativo esistente in base alle misure di minimizzazione del rischio raccomandate durante questa procedura, l'aggiornamento dei PASS esistenti per monitorare i nuovi rischi identificati e l'aggiornamento degli studi sull'utilizzazione del medicinale (DUS) esistenti, o l'implementazione di nuovi DUS, nel caso in cui non ne esista nessuno, per valutare l'efficacia delle nuove misure di minimizzazione del rischio raccomandate. Il PRAC ha preso atto della raccomandazione del gruppo di esperti ad hoc di prendere in considerazione ulteriori attività di farmacovigilanza. Tuttavia, non ha ritenuto necessarie tali attività aggiuntive, poiché è in corso una serie di PASS per i 5 JAKi. Il PRAC ha convenuto che debba essere distribuita una DHPC agli operatori sanitari per informarli in merito alle misure di minimizzazione del rischio raccomandate.

Il rapporto rischio/beneficio dei singoli JAKi sotto esame

Cibinqo (abrocitinib)

Cibinqo è stato recentemente approvato per il trattamento della DA. Per quanto riguarda i benefici, abrocitinib ha dimostrato di essere efficace per il trattamento della **DA** sia negli studi con terapie combinate sia in monoterapia. Gli effetti nei pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con immunosoppressori sistemici si sono rivelati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio. Nella maggior parte dei pazienti è stata raggiunta la prevenzione a lungo termine di riacutizzazioni della DA con il regime di induzione e mantenimento. Il prodotto è attualmente approvato come trattamento di induzione con una posologia di 200 mg una volta al giorno, allo scopo di raggiungere rapidamente il controllo della malattia, seguita da una riduzione alla dose minima efficace per la terapia di mantenimento per la maggior parte dei pazienti. Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni è raccomandata una dose iniziale di 100 mg una volta al giorno ed è presente un riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per altri gruppi di pazienti che potrebbero trarre beneficio da una dose iniziale di 100 mg.

Per quanto riguarda i rischi accertati, i dati disponibili sulla sicurezza a lungo termine sono limitati. Tuttavia, gli eventi tromboembolici, inclusa l'embolia polmonare, sono già elencati come reazioni avverse da farmaco (ADR) non comuni. Inoltre, herpes zoster, incluso zoster oftalmico (comune), e polmonite (non comune) sono già elencati come ADR. Per i MACE, sebbene i dati attualmente disponibili non siano ancora maturi per la conclusione finale, si osserva una tendenza a una dose-dipendenza e un'incidenza più elevata rispetto al braccio comparativo degli studi.

Considerando i risultati dello studio ORAL Surveillance, da cui emerge che l'aumento dei rischi per alcuni dei principali problemi di sicurezza è emerso solo dopo più di 2 anni di trattamento, vi sono incertezze sulla sicurezza a lungo termine del trattamento con abrocitinib. Tuttavia, poiché i risultati di questo studio sono considerati pertinenti per tutte le sostanze oggetto di questa procedura di deferimento, gli esiti principali sono considerati problemi di sicurezza anche per abrocitinib. Pertanto, il PRAC ha raccomandato aggiornamenti delle informazioni sul prodotto per implementare avvertenze in tutta la classe dei JAKi. Sono state inoltre effettuate ulteriori revisioni delle avvertenze sui tumori maligni e sulle TEV (paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) in seguito alla revisione dei dati specifici di abrocitinib durante questa procedura.

Inoltre, poiché i dati dello studio ORAL Surveillance suggeriscono che i rischi per i principali esiti di sicurezza di MACE, TEV e tumore maligno aumentano con la dose, il PRAC ha raccomandato di aggiornare la posologia (paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) raccomandando una dose iniziale di 100 mg in pazienti a più alto rischio di TEV, MACE e tumore maligno e di prendere in considerazione l'uso della dose di 200 mg in pazienti che trarrebbero il massimo beneficio da una dose più elevata, vale a dire quelli con elevato carico di malattia ma non a rischio più elevato di MACE, TEV e tumore maligno o pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata a 100 mg. La dose deve essere ridotta a 100 mg una volta al giorno al controllo della malattia. Inoltre, il PRAC ha raccomandato l'uso di 100 mg una volta al giorno in pazienti di età pari o superiore ai 65 anni.

Jyseleca (filgotinib)

Per quanto riguarda il beneficio accertato, i dati disponibili confermano che filgotinib è un trattamento efficace per **AR** e **CU**. Inoltre, i dati complessivi presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio confermano che, per i pazienti affetti da AR o CU che non hanno raggiunto una risposta terapeutica con un inibitore del TNF, l'uso di filgotinib potrebbe comunque apportare benefici. La dose attualmente raccomandata per Jyseleca è di 200 mg una volta al giorno; nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni è raccomandata una dose iniziale di 100 mg.

Nel complesso, i principali esiti di sicurezza dello studio ORAL Surveillance (aumentato rischio di TEV, MACE, infezioni gravi e tumore maligno con tofacitinib rispetto ai TNFi) sono considerati effetti di classe che interessano tutti i JAKi nelle indicazioni approvate e il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato aggiornato inserendovi le avvertenze relative alla classe. Inoltre, il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato aggiornato in seguito alla revisione dei dati specifici di filgotinib durante questa procedura, per aggiungere la sepsi come ADR (frequenza: non comune).

Poiché i dati dello studio ORAL Surveillance suggeriscono che i rischi di MACE, TEV e tumore maligno aumentano con la dose, il PRAC ha raccomandato l'uso di 100 mg una volta al giorno per il trattamento della AR e per il trattamento di mantenimento della CU in pazienti a maggior rischio di TEV, MACE, tumore maligno e in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. In caso di controllo insufficiente della malattia, la dose può essere aumentata a 200 mg una volta al giorno. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Olumiant (baricitinib)

Per quanto riguarda i benefici accertati, i dati a disposizione confermano che baricitinib è un trattamento efficace nelle indicazioni approvate.

Per la **DA** il rapporto rischio/beneficio di baricitinib è stato considerato positivo sulla base di studi clinici in pazienti trattati con terapia sistemica (ciclosporina) prima del passaggio a baricitinib. Dupilumab era la seconda terapia sistemica approvata disponibile al momento della richiesta relativa a baricitinib. Non sono stati effettuati studi di confronto diretto con ciclosporina o dupilumab. Per quanto riguarda l'efficacia nei pazienti affetti da DA trattati con terapia sistemica prima di baricitinib, il programma di sviluppo comprendeva pazienti candidati solo alla terapia sistemica. Nel set di dati All BARI AD, il 51 % dei pazienti aveva ricevuto un trattamento in precedenza ed è stato condotto uno studio in pazienti precedentemente trattati con ciclosporina. In questo studio la percentuale di pazienti che ha raggiunto EASI75 alla settimana 16 era significativamente maggiore rispetto al placebo, un risultato confermato anche dagli esiti secondari. Gli effetti sono durati almeno fino a 52 settimane.

Relativamente all'**AA**, due studi principali condotti su 1 200 adulti affetti da alopecia aerata grave hanno dimostrato l'efficacia di baricitinib nel ridurre la perdita di capelli rispetto al placebo. In tali studi, dopo 36 settimane di trattamento la percentuale di caduta è diminuita passando da oltre il 50 % a meno del 20 % dei capelli del cuoio capelluto nel 34 % dei partecipanti che avevano assunto 4 mg di

baricitinib e nel 20 % dei partecipanti che avevano assunto 2 mg di baricitinib, rispetto al 4 % di quelli ai quali era stato somministrato il placebo.

La fonte principale di confronto della sicurezza tra baricitinib e TNFi attualmente deriva dallo studio osservazionale B023 nell'**AR**, che indica un aumento del rischio di MACE (IRR 0,92; 1,27 – 2,91) e di TEV (IRR 1,34; 0,84 – 2,14) per baricitinib rispetto a TNFi. Questo rischio più elevato di TEV è stato riscontrato anche in uno studio clinico che ha confrontato direttamente baricitinib con TNFi. La TEV è già elencata/nota come ADR per baricitinib ed è inclusa nelle informazioni sul prodotto. Inoltre, l'aumento dei rischi di MACE e TEV osservato sembra coerente tra tofacitinib e baricitinib e prendendo in considerazione il presunto effetto di classe dei JAKi; i principali esiti relativi alla sicurezza dello studio ORAL Surveillance sono considerati rilevanti anche per baricitinib. Infine, vi sono dati che dimostrano che baricitinib ha un effetto clinicamente rilevante anche nei pazienti che in precedenza hanno avuto una risposta inadeguata ad adalimumab (TNFi).

Nel complesso, i principali esiti relativi alla sicurezza dello studio ORAL Surveillance [aumento del rischio di TEV, MACE, infezioni gravi e tumore maligno (escluso NMSC) con tofacitinib rispetto a TNFi] sono considerati effetti di classe di tutti i JAKi. Inoltre, i dati degli studi clinici disponibili su baricitinib mostrano tendenze all'aumento dell'incidenza di alcuni degli eventi avversi di interesse anche con baricitinib. Pertanto, il PRAC ha raccomandato aggiornamenti delle informazioni sul prodotto per adottare avvertenze per tutta la classe dei JAKi, da applicare a tutte le indicazioni di baricitinib, compresa l'indicazione per AA.

Poiché i dati dello studio ORAL Surveillance suggeriscono che i rischi per i principali esiti di sicurezza di MACE, TEV e tumore maligno aumentano con la dose, l'attuale raccomandazione di utilizzare la dose da 2 mg nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata aggiornata raccomandando l'uso della dose più bassa di 2 mg una volta al giorno per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in pazienti a maggior rischio di TEV, MACE e tumore maligno. Una dose di 4 mg una volta al giorno può essere presa in considerazione in caso di risposta inadeguata.

Rinvoq (upadacitinib)

Il beneficio complessivo del trattamento con upadacitinib è considerato invariato dalla procedura attuale e quindi coerente con la presentazione dei dati di efficacia nel paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato. I dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio confermano i benefici di upadacitinib anche nei pazienti con AR, PsA e SA che in precedenza non avevano evidenziato una risposta terapeutica con gli inibitori del TNF.

Per quanto riguarda la **DA**, upadacitinib ha un'efficacia clinicamente rilevante, ad insorgenza rapida, ed è somministrato per via orale. Inoltre, attualmente non è stata determinata la sicurezza a lungo termine di upadacitinib, il che rappresenta un'ulteriore incertezza.

Per le indicazioni approvate di recente, ossia CU e nr-axSpA, il profilo di sicurezza e le preoccupazioni relative al rapporto rischio/beneficio sono coerenti con quelle delle altre indicazioni approvate.

Come concluso nella presente revisione, i principali esiti di sicurezza dei dati dello studio ORAL Surveillance sono considerati effetti di classe di tutti i JAKi. Inoltre, i dati degli studi clinici disponibili su upadacitinib avvalorano ulteriormente questi problemi di sicurezza principali. Pertanto, il PRAC ha raccomandato aggiornamenti delle informazioni sul prodotto per implementare avvertenze in tutta la classe dei JAKi. In seguito a un riesame dei dati specifici di upadacitinib sono state effettuate ulteriori revisioni del testo relativo alle avvertenze sulle infezioni gravi e sui tumori maligni nei paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto in seguito alle quali sono state aggiunte sepsi (frequenza: non comune) ed NMSC (frequenza: comune) alle ADR.

Alla luce della dipendenza dalla dose degli eventi di sicurezza di MACE, TEV e tumore maligno osservati nello studio ORAL Surveillance che sono considerati pertinenti per la classe dei JAKi, il PRAC ha raccomandato di aggiornare la posologia (paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) di Rinvoq raccomandando l'uso di 15 mg una volta al giorno per il trattamento della DA e il trattamento di mantenimento della CU in pazienti con fattori di rischio per TEV, MACE e tumore maligno. Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere presa in considerazione nei pazienti che trarrebbero il massimo beneficio da una dose più elevata, ossia quelli con elevato carico di malattia ma non a rischio più elevato di TEV, MACE e tumore maligno, o nei pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata con 15 mg. In entrambi i contesti si raccomanda anche la dose minima efficace durante il trattamento di mantenimento.

Xeljanz (tofacitinib)

Per quanto riguarda i benefici accertati, i dati disponibili confermano che tofacitinib è un trattamento efficace nelle indicazioni approvate. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ora fornito conferme anche per l'efficacia di tofacitinib in pazienti precedentemente trattati con TNFi.

I risultati definitivi dello studio ORAL Surveillance (A3921133) evidenziano una maggiore incidenza di rischi importanti per la sicurezza che sono ADR note di tofacitinib, tra cui MACE, IM, TEV, tumore maligno e morte, NMSC e infezioni gravi nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto a TNFi; questo modello è stato osservato per entrambe le dosi approvate di tofacitinib (cioè 5 mg BID e 10 mg BID). È stata osservata dipendenza dalla dose per vari esiti in materia di sicurezza, con un aumento dei rischi di mortalità per tutte le cause, eventi tromboembolici e gravi infezioni in tofacitinib 10 mg BID rispetto a tofacitinib 5 mg BID e TNFi.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di tofacitinib è stato aggiornato includendo i risultati finali dello studio ORAL Surveillance nei paragrafi 4.8 e 5.1.

Le avvertenze esistenti su TEV, tumori maligni e MACE nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state aggiornate come descritto sopra.

Inoltre, il PRAC ha raccomandato di aggiornare la raccomandazione posologica sulla dose di mantenimento di 10 mg BID nei pazienti affetti da CU nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per allinearla alle avvertenze su MACE e tumori maligni nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Nel complesso, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio di Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz rimane positivo, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e l'attuazione delle misure di minimizzazione del rischio raccomandate dal PRAC.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per i JAKi utilizzati nel trattamento dei disturbi infiammatori; i prodotti interessati sono Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz;
- il PRAC ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati durante il deferimento in relazione ai rischi di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), tromboembolia venosa (TEV), tumore maligno, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause, tra cui le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e durante spiegazioni orali, nonché l'esito di una riunione di un gruppo di esperti ad hoc;

- il PRAC ha concluso che, sulla base dei dati attualmente disponibili, l'aumento del rischio di MACE, TEV, tumore maligno, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause osservato nello studio ORAL Surveillance con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF è considerato un effetto di classe dei JAKi; il PRAC ha inoltre concluso che questi risultati sulla sicurezza osservati nei pazienti con artrite reumatoide si applicano a tutte le indicazioni approvate per i JAKi utilizzati nel trattamento dei disturbi infiammatori cronici. Tuttavia, l'entità del rischio assoluto dipende dal rischio di fondo nelle rispettive popolazioni;
- al fine di ridurre al minimo tali rischi, il PRAC ha raccomandato di inserire avvertenze per tutti i JAKi citati nella presente revisione, secondo le quali questi medicinali devono essere usati solo in pazienti di età pari o superiore a 65 anni, che fumano o hanno fumato a lungo in passato, con malattia cardiovascolare aterosclerotica pregressa o altri fattori di rischio cardiovascolare o con altri fattori di rischio di tumore maligno (ad esempio, tumore maligno in corso o pregresso), se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate, laddove si raccomanda un uso prudente in pazienti con fattori di rischio noti per TEV, diversi da quelli sopra elencati;
- il PRAC ha raccomandato di rivedere le attuali raccomandazioni posologiche per ridurre la dose in certi gruppi di pazienti con fattori di rischio, poiché sono stati osservati MACE, TEV, tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause in modo dose-dipendente.
 - Per Cibinqo, si raccomanda una dose iniziale più bassa nei pazienti a più alto rischio di TEV, MACE e tumore maligno, con la possibilità di un aumento della stessa in caso di risposta inadeguata. La dose più bassa è raccomandata per l'uso in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
 - Per Jyseleca nel trattamento dell'AR e nel trattamento di mantenimento della CU, si raccomanda una dose più bassa nei pazienti a maggior rischio di TEV, MACE e tumore maligno e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, con la possibilità di un aumento della stessa in caso di risposta inadeguata.
 - Per Olumiant, si raccomanda una dose più bassa nei pazienti a maggior rischio di TEV, MACE e tumore maligno, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni e nei pazienti con infezioni croniche e ricorrenti pregresse, con la possibilità di aumento della stessa in caso di risposta inadeguata.
 - Per Rinvoq, nel trattamento della DA e nel trattamento di mantenimento della CU, si raccomanda una dose più bassa nei pazienti a maggior rischio di TEV, MACE, tumore maligno e nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, con la possibilità di un aumento della stessa in caso di risposta inadeguata.
 - Per Xeljanz, la dose elevata non è più raccomandata per il trattamento di pazienti con colite ulcerosa che presentano fattori di rischio CV e per tumore maligno, a meno che non sia disponibile un'alternativa terapeutica adeguata;
- sulla base dei dati clinici presentati, il PRAC ha raccomandato di includere nuove reazioni avverse aggiungendo sepsi (frequenza: non comune) per Jyseleca nonché sepsi (frequenza non comune) e cancro della pelle non maligno (frequenza: comune) per Rinvoq;
- il PRAC ha raccomandato di conseguenza un aggiornamento degli elementi chiave dei materiali informativi;
- il PRAC ha raccomandato aggiornamenti dei piani di gestione del rischio, compresi gli studi sull'utilizzazione del medicinale;

- il PRAC ha inoltre convenuto in merito a una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica di distribuzione.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio di Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz

- è favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e alle altre misure di minimizzazione del rischio sopra descritte.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.