

Bijlage
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 28 januari 2022 heeft de Europese Commissie overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 het Geneesmiddelenbureau om advies gevraagd over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq en Xeljanz moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Deze verwijzingsprocedure betreft januskinaseremmers (JAK-remmers) die zijn goedgekeurd voor ontstekingsaandoeningen:

- Xeljanz (tofacitinib) Xeljanz (tofacitinib): reumatoïde artritis (RA), artritis psoriatica (PsA), spondylitis ankylosans (SA), colitis ulcerosa (UC) en juveniele idiopathische artritis (JIA).
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecia areata (AA) en atopische dermatitis (AD).
- Cibinqo (abrocitinib): AD.
- Jyseleca (filgotinib): RA en UC.
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, SA, niet-radiografische axiale spondyloartritis (nr-axSpA), UC en AD.

Deze geneesmiddelen zorgen voor de remming van verschillende JAK-isovormen. Dat zwakt de signalering van interleukinen en interferonen af, waardoor de immuun- en ontstekingsrespons wordt gemoduleerd.

De achtergrond van deze verwijzingsprocedure is gebaseerd op gegevens uit het ORAL Surveillance-onderzoek (A3921133), een gerandomiseerd fase 3b/4-onderzoek waarbij de veiligheid van tofacitinib in twee doses (5 mg en 10 mg tweemaal daags) wordt beoordeeld ten opzichte van TNF-remmers. Het onderzoek vormt een verplichting na het in de handel brengen, met als doel het risico op cardiovasculaire voorvallen te beoordelen bij proefpersonen van 50 jaar en ouder met matig of ernstig actieve RA die ten minste één cardiovasculaire risicofactor vertonen.

De tussentijdse resultaten van het ORAL Surveillance-onderzoek werden in 2019 beoordeeld in een verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 20 (EMEA/H/A-20/1485) en een voorlopige analyse van de eindresultaten daarvan werd opgenomen in een signaalprocedure (EPITT-nr. 19382), die in juni 2021 werd afgerond. Het PRAC concludeerde dat tofacitinib in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) en dat er een potentieel risico bestaat op verhoogde mortaliteit. Dit werd gedeeltelijk veroorzaakt door een hoger sterftecijfer als gevolg van ernstige infecties bij toediening van tofacitinib en was met name uitgesproken bij patiënten van 65 jaar en ouder. Verder was er sprake van een verhoogde incidentie van ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE's) en een hoger risico op maligniteit bij gebruik van tofacitinib ten opzichte van TNF-remmers. De productinformatie van tofacitinib werd dienovereenkomstig bijgewerkt, maar de informatie over de andere JAK-remmers werd niet gewijzigd.

De definitieve resultaten van het voltooid ORAL Surveillance-onderzoek bevestigden de bevindingen die in de voorlopige analyse waren waargenomen. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar de andere JAK-remmers afgerond waarin specifiek de relevante veiligheidsrisico's worden beoordeeld. Er werden echter wel voorlopige resultaten met betrekking tot baricitinib – afkomstig uit het observationele onderzoek I4V-MC-B023 (B023) – beschikbaar gesteld die wezen op een verhoogd aantal gevallen van MACE's en VTE bij gebruik van baricitinib ten opzichte van TNF-remmers bij RA-patiënten. Daarom werd een veiligheidsverwijzing in gang gezet om te beoordelen of

de veiligheidsrisico's in verband met MACE's, VTE, ernstige infecties, maligniteiten en sterfte die werden waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis die tofacitinib gebruikten een klasse-effect zijn, en om de gevolgen ervan voor de baten-risicoverhouding van de JAK-remmers bij de behandeling van chronische ontstekingsaandoeningen te beoordelen.

Na beoordeling van de momenteel beschikbare mechanistische gegevens, in combinatie met de huidige kennis van de veiligheidsprofielen van deze stoffen, beschouwde het PRAC de belangrijkste veiligheidsvoorvallen die tijdens de behandeling met tofacitinib in het ORAL Surveillance-onderzoek waren waargenomen als algemene klasse-effecten van JAK-remmers. Dit standpunt werd ook ondersteund door de ad-hocgroep van deskundigen.

Er wordt erkend dat de mate waarin de ORAL Surveillance-gegevens over MACE's, VTE, ernstige infecties, maligniteiten en sterfte met betrekking tot tofacitinib van toepassing zijn op alle voor ontstekingsaandoeningen goedgekeurde JAK-remmers in alle doelpopulaties ook afhangt van de overeenkomsten tussen de respectieve populaties, onder meer wat betreft de aanwezigheid van risicofactoren voor het optreden van de waargenomen bijwerkingen. Over het geheel genomen wordt de onderzoekspopulatie van het ORAL Surveillance-onderzoek voldoende vergelijkbaar geacht met de populaties die vallen onder de indicaties voor RA en PsA bij volwassenen om de extrapolatie van gegevens mogelijk te maken. De doelpopulaties van de andere reumatische aandoeningen en UC worden geacht wat betreft belangrijke ziektekenmerken en risicofactoren bij de baseline zodanig vergelijkbaar te zijn dat de ORAL Surveillance-gegevens relevant zijn.

Voor de AD-populatie is de prevalentie van risicofactoren (waaronder leeftijd en comorbiditeiten) anders dan voor een RA-populatie, wat voornamelijk kan worden verklaard door de lagere leeftijd en ziektespecifieke verschillen. Patiënten met AD lopen vanwege hun onderliggende ziekte al een verhoogd risico op cardiovasculaire comorbiditeiten ten opzichte van de algemene populatie (zie bijv. Ivert et al., 2019), wat de extrapolatie van de bevindingen voor RA in het ORAL Surveillance-onderzoek naar AD ondersteunt. Wat betreft de behandeling van ernstige AA erkende het PRAC dat deze patiëntengroep doorgaans minder risicofactoren vertoont voor de belangrijkste ernstige veiligheidsuitkomsten dan bijv. RA-patiënten, aangezien deze in ieder geval niet gerelateerd zijn aan de onderliggende ziekte.

Zoals de ad-hocgroep van deskundigen ook aangeeft, zou een patiënt die risicofactoren vertoont bij een van de goedgekeurde indicaties echter een even groot risico lopen wat betreft de veiligheidsbevindingen waarop deze beoordeling zich richt. JAK-remmers worden gebruikt voor indicaties die chronische behandeling vereisen, waarbij patiënten zonder risicofactoren mogelijk gedurende langere perioden worden blootgesteld. Zelfs een kleine verhoging van het absolute risico op ernstige bijwerkingen kan dus klinisch relevant zijn. Er wordt op deze risico's gecontroleerd en de risico's zullen verder worden gekarakteriseerd in lopende PASS-onderzoeken.

Aangezien de veiligheidsvoorvallen als klasse-effecten worden beschouwd en omdat de risicofactoren voor deze voorvallen kunnen optreden in populaties die met om het even welke JAK-remmers worden behandeld, concludeerde het PRAC derhalve dat deze belangrijke veiligheidsrisico's relevant zijn voor alle goedgekeurde indicaties, waaronder de AD- en AA-populaties.

De gevolgen van klasse-effecten op de baten-risicoverhouding van alle te beoordelen JAK-remmers

Wat de voordelen van de JAK-remmers betreft zijn in deze beoordeling geen nieuwe gegevens naar voren gekomen. Van belang is dat de voordelen ervan in het algemeen klinisch relevant lijken, ook voor proefpersonen die niet reageren op anti-TNF-behandeling (bij niet-dermatologische indicaties) of eerdere systemische AD-behandeling.

Aangezien de gegevens uit het ORAL Surveillance-onderzoek erop lijken te wijzen dat de risico's op de belangrijkste veiligheidsuitkomsten toenemen bij hogere doses, wordt aanbevolen het huidige doseringsadvies (rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken) voor alle producten te herzien en de dosis te verlagen voor patiënten met risicofactoren voor MACE's, VTE of maligniteit en patiënten van 65 jaar en ouder, naargelang van toepassing.

De bijzondere waarschuwingen en voorzorgen (rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken) werden voor alle producten bijgewerkt om ze in overeenstemming te brengen met de huidige aanbevelingen voor het gebruik van tofacitinib op basis van het ORAL Surveillance-onderzoek. Momenteel wordt aanbevolen tofacitinib alleen te gebruiken als er geen geschikte behandelalternatieven zijn voor patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die roken of in het verleden hebben gerookt en patiënten die onderhevig zijn aan andere cardiovasculaire risicofactoren. Voorzichtig gebruik wordt aanbevolen bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE.

De ad-hocgroep van deskundigen heeft ook aanbevolen de bestaande waarschuwing voor Xeljanz te versterken en aan te geven dat het product met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten die onderhevig zijn aan risicofactoren of ouder zijn dan 50 jaar, overeenkomstig de inclusiecriteria van het ORAL Surveillance-onderzoek. Patiënten met risicofactoren die vergelijkbaar zijn met de in het ORAL Surveillance-onderzoek opgenomen factoren vallen echter al onder de bestaande waarschuwing voor tofacitinib, zoals hierboven uiteengezet.

De waarschuwingen die tijdens deze beoordeling werden aanbevolen bevatten evenwel enkele updates van de bestaande waarschuwing voor tofacitinib:

- De waarschuwing over MACE's is bijgewerkt door er *voorgeschiedenis van atherosclerotische hart- en vaatziekten* als risicofactor aan toe te voegen, zoals ondersteund door een post-hocanalyse van het Oral Surveillance-onderzoek.
- De waarschuwingen over MACE's en maligniteiten zijn bijgewerkt om aan te geven dat de risicofactoren van toepassing zijn op *langdurige* rokers overeenkomstig de bevindingen met betrekking tot patiënten die langdurig roken in het ORAL Surveillance-onderzoek.
- Mortaliteit door alle oorzaken is een risico voor patiënten van 65 jaar en ouder.
- De risicofactoren voor VTE zijn bijgewerkt om overlapping met maligniteit en MACE's te verhelpen en zo tegenstrijdige informatie in de verschillende waarschuwingen te vermijden, aangezien er verschillende aanbevelingen worden gedaan.

Om de belangrijkste overwegingen voor voorschrijvers vóór en tijdens het gebruik van deze JAK-remmers specifiek te benadrukken, adviseerde het PRAC in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken een omkaderde waarschuwing toe te voegen waarin wordt aangegeven voor welke groepen patiënten JAK-remmers alleen mogen worden gebruikt als er geen alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

De invloed van de in de ORAL Surveillance-studie vastgestelde veiligheidsrisico's op alle goedgekeurde indicaties voor alle te beoordelen JAK-remmers werd in aanmerking genomen. Het PRAC erkende het feit dat – zoals ook aangegeven door de ad-hocgroep van deskundigen – de ORAL Surveillance-populatie een populatie met een hoog CV-risico vormt, die op basis van inclusiecriteria geen personen met een laag CV-risico omvatte. In deze verrijkte populatie wat betref het CV-risico bedroeg de gemiddelde RA-ziekte duur meer dan tien jaar (Ytterberg et al. 2022) en deze populatie zou in veel opzichten kunnen verschillen van de bevolkingsgroepen in de EU waartoe de goedgekeurde indicaties voor JAK-remmers gericht zijn. Het PRAC merkte ook op dat de omvang van de absolute risico's die werden waargenomen in de ORAL Surveillance-studie waarschijnlijk kleiner zal zijn in populaties met een lager risico bij de baseline. De grootste uitdaging bestaat erin een inschatting te maken van de

omvang van de absolute risico's in verschillende patiëntengroepen met een lager risico bij de baseline en andere ziektekenmerken, om deze risico's vervolgens te kunnen afwegen tegen de waargenomen/verwachte voordelen en proportionele risicobeperkende maatregelen te kunnen vaststellen. Voor de doeleinden van deze beoordeling kunnen enkele richtsnoeren worden afgeleid uit de post-hocanalyse van de subgroepen in de ORAL Surveillance-studie. Er vloeien echter ook onzekerheden voort uit o.a. de mate van generaliseerbaarheid van de ORAL Surveillance-gegevens voor alle bevolkingsgroepen waartoe de goedgekeurde indicaties voor JAK-remmers gericht zijn.

Rekening houdend met alle beschikbare gegevens en het standpunt van de ad-hocgroep van deskundigen was het PRAC van oordeel dat een benadering die gericht is op meer nauwkeurigheid en nadruk op eenvoudig vast te stellen individuele risicofactoren – in plaats van beperking van het gebruik in de respectieve doelpopulaties – de voorkeur krijgt, om een positieve baten-risicoverhouding te behouden zonder patiënten met een laag risico op bijwerkingen een effectieve behandelingsoptie te ontnemen. Daarom adviseerde het PRAC waarschuwingen die van toepassing zijn op patiënten met bepaalde risicofactoren op te nemen in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken van *alle* goedgekeurde JAK-remmers, om de voorschrijvers te helpen bij het beoordelen van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Voor alle producten adviseerde het PRAC ook de belangrijkste onderdelen van het bestaande voorlichtingsmateriaal bij te werken overeenkomstig de in het kader van deze procedure aanbevolen risicobeperkende maatregelen, de bestaande PASS-onderzoeken aan te passen om de nieuwe vastgestelde risico's te controleren en de bestaande onderzoeken naar geneesmiddeltoepassing (DUS) aan te passen of nieuw onderzoek op dit gebied te verrichten als dat nog niet is gebeurd, teneinde de doeltreffendheid van de nieuwe aanbevolen risicobeperkende maatregelen te beoordelen. Het PRAC erkende de aanbeveling van de ad-hocgroep van deskundigen om aanvullende activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking te overwegen. Het achtte dergelijke aanvullende activiteiten echter niet noodzakelijk, aangezien er al een aantal PASS-onderzoeken voor de vijf JAK-remmers lopen. Het PRAC stemde in met de verspreiding van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners om hen te informeren over de aanbevolen risicobeperkende maatregelen.

Baten-risicoverhouding van de afzonderlijke beoordeelde JAK-remmers

Cibinqo (abrocitinib)

Cibinqo is onlangs goedgekeurd voor de behandeling van AD. Wat het voordeel van dit middel betreft is uit zowel monotherapie- als combinatieonderzoeken gebleken dat abrocitinib werkzaam is voor de behandeling van **AD**. De effecten bij patiënten die eerder een systemische behandeling met immunosuppressiva hadden ondergaan, kwamen overeen met de resultaten in de algemene onderzoekspopulatie. Bij de meeste patiënten die een inductie- en onderhoudsbehandeling kregen, werden opflakkingen van AD op lange termijn voorkomen. Het product is momenteel goedgekeurd in een dosering van 200 mg eenmaal daags als inductiebehandeling, met als doel de ziekte snel onder controle te krijgen, gevolgd door dosisverlaging tot de laagste werkzame dosis als onderhoudsbehandeling voor de meeste patiënten. Voor patiënten van 65 jaar en ouder wordt een aanvangsdosis van 100 mg eenmaal daags aanbevolen en voor andere patiëntengroepen die baat kunnen hebben bij een aanvangsdosis van 100 mg wordt naar de rubrieken 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken verwezen.

Wat de vastgestelde risico's betreft zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van het middel op lange termijn. Niettemin worden trombo-embolische voorvallen, waaronder longembolie, al vermeld als soms voorkomende bijwerkingen. Bovendien worden herpes zoster, waaronder zoster ophthalmicus (vaak), en pneumonie (soms) al vermeld als bijwerkingen. Hoewel de huidige beschikbare gegevens voor MACE's nog niet robuust genoeg zijn om tot een definitieve conclusie te komen, is er sprake van een neiging tot dosisafhankelijkheid en een hogere incidentie dan in de vergelijkingsarm van de onderzoeken.

Gezien de resultaten van de ORAL Surveillance-studie, waaruit blijkt dat verhoogde risico's voor enkele van de voornaamste veiligheidsrisico's pas duidelijk werden na meer dan twee jaar behandeling, bestaat er onzekerheid met betrekking tot de veiligheid van abrocitinib op lange termijn. Aangezien de resultaten van deze studie relevant worden geacht voor alle stoffen die onder deze verwijzing vallen, worden de belangrijkste uitkomsten echter ook als veiligheidsrisico's voor abrocitinib beschouwd. Het PRAC adviseerde daarom de productinformatie bij te werken door er waarschuwingen voor de hele groep JAK-remmers in op te nemen. Verder werden naar aanleiding van de beoordeling van de specifieke gegevens voor abrocitinib in het kader van deze procedure ook de waarschuwingen voor maligniteiten en VTE aangepast (rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken).

Aangezien de gegevens uit de ORAL Surveillance-studie erop lijken te wijzen dat de risico's op de belangrijkste veiligheidsuitkomsten – MACE's, VTE en maligniteit – toenemen bij hogere doses, adviseerde het PRAC daarnaast om de dosering aan te passen (rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken) door een aanvangsdosis van 100 mg aan te bevelen voor patiënten die een hoger risico lopen op VTE, MACE's en maligniteit en de dosis van 200 mg eventueel te gebruiken bij patiënten die het meest baat hebben bij een hogere dosis, d.w.z. patiënten met een hoge ziektelast die geen verhoogd risico lopen op MACE's, VTE en maligniteit of patiënten die niet voldoende op 100 mg reageren. Zodra de ziekte onder controle is, dient de dosis te worden verlaagd tot 100 mg eenmaal daags. Daarnaast beval het PRAC een dosering van 100 mg eenmaal daags aan voor patiënten van 65 jaar en ouder.

Jyseleca (filgotinib)

Wat betreft het vastgestelde voordeel van filgotinib bevestigen de beschikbare gegevens dat filgotinib een doeltreffende behandeling voor **RA** en UC is. Bovendien ondersteunt het door de vergunninghouder overgelegde geheel aan gegevens de stelling dat patiënten met RA of UC die niet op behandeling met TNF-remmers reageren, wel baat kunnen hebben bij gebruik van filgotinib. De

momenteel aanbevolen dosis voor Jyseleca is 200 mg eenmaal daags. Bij patiënten van 75 jaar en ouder wordt een aanvangsdosis van 100 mg aanbevolen.

Over het geheel genomen worden de belangrijkste veiligheidsuitkomsten van het ORAL Surveillance-onderzoek (met betrekking tot een verhoogd risico op VTE, MACE's, ernstige infecties en maligniteit bij gebruik van tofacitinib ten opzichte van TNF-remmers) beschouwd als klasse-effecten die gelden voor alle JAK-remmers bij de goedgekeurde indicaties. Rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken wordt bijgewerkt om waarschuwingen voor de klasse-effecten weer te geven. Verder wordt naar aanleiding van de beoordeling van de specifieke gegevens voor filgotinib in het kader van deze procedure rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken bijgewerkt om sepsis toe te voegen als bijwerking (frequentie: soms).

Aangezien de gegevens uit het ORAL Surveillance-onderzoek erop lijken te wijzen dat de risico's op MACE's, VTE en maligniteit toenemen bij hogere doses, beval het PRAC het gebruik van een dosis van 100 mg eenmaal daags aan voor de behandeling van RA en voor de onderhoudsbehandeling van UC bij patiënten die een verhoogd risico lopen op VTE, MACE's en maligniteit of die 65 jaar en ouder zijn. Wanneer de ziekte niet afdoende onder controle kan worden gebracht, kan de dosis worden verhoogd tot 200 mg eenmaal daags. Voor langdurige behandeling moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt.

Olumiant (baricitinib)

Wat betreft de vastgestelde voordelen van baricitinib bevestigen de beschikbare gegevens dat baricitinib bij de goedgekeurde indicaties een doeltreffende behandeling is.

Voor **AD** werd de baten-risicoverhouding van baricitinib op basis van klinische studies positief geacht voor patiënten die eerder met systemische therapie (ciclosporine) zijn behandeld. Dupilumab was de tweede beschikbare goedgekeurde systemische therapie ten tijde van de vergunningaanvraag voor baricitinib. Er zijn geen rechtstreeks vergelijkende onderzoeken met ciclosporine of dupilumab uitgevoerd. Wat betreft de werkzaamheid bij AD-patiënten die voorafgaand aan baricitinib met systemische therapie zijn behandeld, omvatte het ontwikkelingsprogramma alleen patiënten die voor systemische therapie in aanmerking kwamen. In de gegevensverzameling van All BARI AD was 51 % van de patiënten eerder behandeld en er werd één onderzoek uitgevoerd onder patiënten die eerder met ciclosporine waren behandeld. In dit onderzoek was het percentage patiënten dat in week 16 EASI-75 bereikte aanzienlijk hoger dan bij placebo; deze bevindingen werden door secundaire uitkomsten ondersteund. De werking hield ten minste 52 weken aan.

Voor **AA** bleek uit twee hoofdonderzoeken onder 1 200 volwassenen met ernstige alopecia areata dat baricitinib werkzaam was bij het verminderen van haaruitval ten opzichte van placebo. In deze onderzoeken liep de mate van haaruitval na een behandeling van 36 weken terug van meer dan 50 % tot minder dan 20 % uitval van het hoofdhaar bij 34 % van de deelnemers die 4 mg baricitinib innamen en bij 20 % van de deelnemers die 2 mg baricitinib innamen, tegenover 4 % van de deelnemers die placebo innamen.

De belangrijkste bron voor de vergelijking tussen baricitinib en TNF-remmers vanuit veiligheidsoogpunt is momenteel het observationele B023-onderzoek bij **RA**, dat wijst op een verhoogd risico op MACE's (IRR 0,92; 1,27-2,91) en VTE (IRR 1,34; 0,84-2,14) bij baricitinib ten opzichte van TNF-remmers. Dit hogere risico op VTE werd ook waargenomen in een klinische studie waarbij baricitinib en TNF-remmers rechtstreeks met elkaar werden vergeleken. VTE wordt al vermeld als bekende bijwerking voor baricitinib en is opgenomen in de productinformatie. Bovendien lijken de waargenomen verhoogde risico's op MACE's en VTE consequent te gelden voor zowel tofacitinib als baricitinib, rekening houdend met het veronderstelde klasse-effect van JAK-remmers; de belangrijkste veiligheidsuitkomsten van het ORAL Surveillance-onderzoek worden ook relevant geacht voor

baricitinib. Tot slot wijzen bepaalde gegevens erop dat baricitinib ook een klinisch relevant effect heeft bij patiënten die eerder een ontoereikende respons vertoonden op adalimumab (een TNF-remmer).

Over het geheel genomen worden de belangrijkste veiligheidsuitkomsten van het ORAL Surveillance-onderzoek – verhoogd risico op VTE, MACE's, ernstige infecties en maligniteit (met uitzondering van NMSC) bij gebruik van tofacitinib ten opzichte van TNF-remmers – beschouwd als klasse-effecten van alle JAK-remmers. Daarnaast blijkt uit de beschikbare gegevens uit klinische studies naar baricitinib dat ook deze stof een tendens tot verhoogde incidentie van enkele van de relevante bijwerkingen vertoont. Het PRAC deed daarom de aanbeveling de productinformatie bij te werken zodat voor de hele groep van JAK-remmers waarschuwingen worden gegeven die toepasselijk zijn op alle indicaties van baricitinib, met inbegrip van de indicatie voor AA.

Aangezien de gegevens uit het ORAL Surveillance-onderzoek erop lijken te wijzen dat de risico's op de belangrijkste veiligheidsuitkomsten – MACE's, VTE en maligniteit – toenemen bij hogere doses, is de huidige aanbeveling om de dosis van 2 mg te gebruiken bij patiënten \geq 75 jaar bijgewerkt om het gebruik van de lagere dosis van 2 mg eenmaal daags aan te bevelen voor patiënten van 65 jaar en ouder en bij patiënten met een hoger risico op VTE, MACE's en maligniteit. Bij onvoldoende respons kan een dosis van 4 mg eenmaal daags worden overwogen.

Rinvoq (upadacitinib)

Het algehele voordeel van behandeling met upadacitinib wordt na onderhavige procedure ongewijzigd geacht en komt derhalve overeen met de weergegeven werkzaamheidsgegevens in rubriek 5.1 van de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken. De door de vergunninghouder overgelegde gegevens ondersteunen de voordelen van upadacitinib ook bij patiënten met RA, PsA en SA die eerder geen therapeutische respons op TNF-remmers hadden ondervonden.

Met betrekking tot **AD** heeft upadacitinib een klinisch relevante, snel intredende werking. Het middel wordt oraal toegediend. Verder is de veiligheid van upadacitinib op lange termijn evenwel momenteel niet vastgesteld, wat de onzekerheid doet toenemen.

Voor de onlangs goedgekeurde indicaties, d.w.z. UC en nr-axSpA, komen het veiligheidsprofiel en de bedenkingen met betrekking tot de baten-risicoverhouding overeen met de gegevens van de andere goedgekeurde indicaties.

Zoals in de huidige beoordeling werd geconcludeerd, worden de belangrijkste veiligheidsuitkomsten op basis van de gegevens uit het ORAL Surveillance-onderzoek beschouwd als klasse-effecten van alle JAK-remmers. Daarnaast bevestigen de beschikbare gegevens uit klinische studies naar upadacitinib dat het om wezenlijke veiligheidsrisico's gaat. Het PRAC adviseerde daarom de productinformatie bij te werken door er waarschuwingen voor de hele groep JAK-remmers in op te nemen. Na de beoordeling van specifieke gegevens over upadacitinib werd de formulering van waarschuwingen over ernstige infecties en maligniteit in de rubrieken 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken verder herzien door sepsis (frequentie: soms) en NMSC (frequentie: vaak) als bijwerkingen toe te voegen.

Gezien de dosisafhankelijkheid van de in het ORAL Surveillance-onderzoek waargenomen veiligheidsvoorvallen in verband met MACE's, VTE en maligniteit die relevant worden geacht voor de hele groep JAK-remmers, heeft het PRAC geadviseerd de dosering (rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken) van Rinvoq aan te passen door voor de behandeling van AD en de onderhoudsbehandeling van UC bij patiënten met risicofactoren voor VTE, MACE's en maligniteit een dosering van 15 mg eenmaal daags aan te bevelen. Een dosis van 30 mg eenmaal daags kan worden overwogen bij patiënten die het meest baat zouden hebben bij een hogere dosis, d.w.z. patiënten met een hoge ziektelast die geen verhoogd risico lopen op VTE, MACE's en maligniteit of patiënten met een ontoereikende respons op 15 mg. In beide gevallen wordt ook de laagste werkzame dosis aanbevolen als onderhoudsbehandeling.

Xeljanz (tofacitinib)

Wat betreft de vastgestelde voordelen van tofacitinib bevestigen de beschikbare gegevens dat tofacitinib bij de goedgekeurde indicaties een doeltreffende behandeling is. De vergunninghouder heeft nu ook gegevens overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid van tofacitinib bij patiënten die eerder met TNF-remmers zijn behandeld.

De definitieve resultaten van het ORAL Surveillance-onderzoek (A3921133) wijzen op een verhoogde incidentie van wezenlijke veiligheidsrisico's die bekende bijwerkingen van tofacitinib zijn, waaronder MACE's, MI, VTE, maligniteit en overlijden, NMSC en ernstige infecties, bij patiënten die worden behandeld met tofacitinib ten opzichte van TNF-remmers. Dit patroon werd waargenomen voor beide goedgekeurde doses tofacitinib (d.w.z. 5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags). Voor verschillende veiligheidsuitkomsten werd dosisafhankelijkheid waargenomen, met een verhoogd risico op mortaliteit door alle oorzaken, trombo-embolische voorvallen en ernstige infecties bij 10 mg tofacitinib tweemaal daags ten opzichte van 5 mg tofacitinib tweemaal daags en TNF-remmers.

De samenvatting van de productkenmerken van tofacitinib wordt bijgewerkt door de definitieve resultaten van het ORAL Surveillance-onderzoek op te nemen in de rubrieken 4.8 en 5.1.

De bestaande waarschuwing voor VTE, maligniteiten en MACE's in rubriek 4.4 van dat document wordt bijgewerkt zoals hierboven beschreven.

Verder adviseerde het PRAC de doseringsaanbeveling voor de onderhoudsdosis van 10 mg tweemaal daags bij UC-patiënten in rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken bij te werken om deze in overeenstemming te brengen met de waarschuwingen inzake MACE's en maligniteiten in rubriek 4.4.

Over het geheel genomen concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq en Xeljanz positief blijft, mits er wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht en de risicobeperkende maatregelen ten uitvoer worden gelegd die het PRAC heeft aanbevolen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor JAK-remmers die worden gebruikt bij de behandeling van ontstekingsaandoeningen in aanmerking genomen. De betrokken producten zijn Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq en Xeljanz.
- Het PRAC heeft het geheel aan tijdens de verwijzing ingediende gegevens met betrekking tot de risico's op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE's), veneuze trombo-embolie (VTE), maligniteit, ernstige infecties en overlijden door alle oorzaken in aanmerking genomen. Het ging daarbij onder meer ook over de door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van de betrokken middelen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden en de uitkomst van een bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen.
- Het PRAC kwam op basis van de momenteel beschikbare gegevens tot de conclusie dat de verhoogde risico's op MACE's, VTE, maligniteit, ernstige infecties en mortaliteit door alle oorzaken, waargenomen in het ORAL Surveillance-onderzoek naar tofacitinib ten opzichte van TNF-remmers, moeten worden beschouwd als klasse-effecten van JAK-remmers. Het PRAC concludeerde ook dat deze veiligheidsbevindingen, die werden waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis, van toepassing zijn op alle goedgekeurde indicaties voor de JAK-remmers die worden gebruikt ter behandeling van chronische ontstekingsaandoeningen. De omvang van het absolute risico hangt echter af van het achtergrondrisico in de respectieve populaties.
- Om deze risico's tot een minimum te beperken adviseerde het PRAC voor alle JAK-remmers die onder de onderhavige beoordeling vallen de waarschuwing in te voeren dat deze middelen bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die al lang roken of in het verleden langdurig hebben gerookt, patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische hart- en vaatziekten of andere cardiovasculaire risicofactoren dan wel andere risicofactoren voor maligniteit (bijv. huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit) alleen mogen worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn. Voorzichtig gebruik wordt aanbevolen bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE (buiten de hierboven genoemde factoren).
- Het PRAC adviseerde het huidige doseringsadvies te herzien door de dosis voor bepaalde patiëntengroepen met risicofactoren te verlagen, aangezien het optreden van MACE's, VTE,

maligniteiten, ernstige infecties en mortaliteit door alle oorzaken dosisgebonden is waargenomen.

- Voor Cibinqo wordt een lagere aanvangsdosis aanbevolen bij patiënten met een hoger risico op VTE, MACE's en maligniteit, met een mogelijke dosisescalatie in geval van een ontoereikende respons. De lagere dosis wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder.
 - Voor Jyseleca wordt bij de behandeling van RA en de onderhoudsbehandeling van UC een lagere dosis aanbevolen voor patiënten die een hoger risico lopen op VTE, MACE's en maligniteit of 65 jaar of ouder zijn, met mogelijkheid tot dosisescalatie in geval van een ontoereikende respons.
 - Voor Olumiant wordt een lagere dosis aanbevolen voor patiënten met een hoger risico op VTE, MACE's en maligniteit, voor patiënten van 65 jaar en ouder en voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische en terugkerende infecties, met de mogelijkheid van een dosisescalatie in geval van onvoldoende respons.
 - Voor Rinvoq wordt bij de behandeling van AD en de onderhoudsbehandeling van UC een lagere dosis aanbevolen voor patiënten die een hoger risico lopen op VTE, MACE's en maligniteit of 65 jaar of ouder zijn, met mogelijkheid tot dosisescalatie in geval van een ontoereikende respons.
 - Voor Xeljanz wordt de hoge dosis niet langer aanbevolen voor de behandeling van patiënten met colitis ulcerosa die risicofactoren vertonen voor hart- en vaatziekten en maligniteit, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is.
- Op basis van de overgelegde klinische gegevens adviseerde het PRAC om nieuwe bijwerkingen op te nemen met betrekking tot Jyseleca door de toevoeging van sepsis (frequentie: soms) en met betrekking tot Rinvoq door de toevoeging van sepsis (frequentie: soms) en niet-maligne huidkanker (frequentie: vaak) aan de lijst.
 - Het PRAC adviseerde de belangrijkste onderdelen van het voorlichtingsmateriaal dienovereenkomstig bij te werken.
 - Het PRAC adviseerde de risicobeheerplannen dienovereenkomstig bij te werken, met inbegrip van onderzoeken naar geneesmiddelgebruik.
 - Het PRAC heeft ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

Gezien het bovenstaande heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq en Xeljanz

- gunstig is mits de productinformatie wordt gewijzigd en de andere risicobeperkende maatregelen worden genomen zoals hierboven is beschreven.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor die aanbeveling.