

**Bilaga**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Den 28 januari 2022 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

### Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Detta hänskjutningsförfarande gäller JAK-hämmare godkända för behandling av inflammatoriska sjukdomar:

- Xeljanz (tofacitinib): reumatoid artrit (RA), psoriasisartrit (PsA), ankyloserande spondylit (AS), ulcerös kolit (UC) och juvenil idiopatisk artrit (JIA).
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecia areata (AA) och atopisk dermatit (AD).
- Cibinqo (abrocitinib): AD.
- Jyseleca (filgotinib): RA och UC.
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA), UC och AD.

Dessa läkemedel hämmar olika JAK-isoformer, vilket försvagar signalerna från interleukiner och interferoner och leder till modulering av det immunologiska och inflammatoriska svaret.

Bakgrunden till detta hänskjutningsförfarande baseras på data från studien ORAL Surveillance, A3921133. Detta är en randomiserad fas 3b/4-studie som utvärderar säkerheten för tofacitinib vid två doser (5 mg och 10 mg två gånger dagligen) jämfört med TNF-hämmare. Studien är ett åtagande efter godkännandet för försäljning för att bedöma risken för kardiovaskulära händelser hos patienter som är 50 år eller äldre och har minst en kardiovaskulär riskfaktor samt måttlig eller svår aktiv RA.

Interimsresultaten från ORAL Surveillance-studien bedömdes 2019 i ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 20 (EMEA/H/A-20/1485) och en preliminär analys av de slutliga resultaten ingick i signalförfarandet (EPITT 19382) som avslutades i juni 2021. PRAC drog slutsatsen att tofacitinib är förknippat med ökad risk för venös tromboembolism (VTE) och att det finns en potentiell risk för ökad mortalitet. Detta orsakades delvis av en högre mortalitetsfrekvens på grund av allvarliga infektioner vid användning av tofacitinib och var särskilt tydligt hos patienter från 65 års ålder. Dessutom sågs en ökad incidens av allvarliga oönskade kardiovaskulära händelser (MACE) och högre risk för malignitet med tofacitinib än med TNF-hämmare. Produktinformationen för tofacitinib, men inte för övriga JAK-hämmare, uppdaterades i enlighet med detta.

De slutgiltiga resultaten av ORAL Surveillance-studien bekräftade de fynd som observerats vid den preliminära analysen. Inga randomiserade kontrollerade studier har genomförts med de övriga JAK-hämmarna i syfte att utvärdera de relevanta säkerhetsproblemen. Preliminära resultat om baricitinib i observationsstudien I4V-MC-B023 (B023) visade emellertid på en högre frekvens av MACE och VTE med baricitinib än med TNF-hämmare hos RA-patienter. Ett hänskjutningsförfarande som avsåg säkerhetsproblemen inleddes därför för att bedöma om MACE, VTE, allvarliga infektioner, maligniteter och mortalitet som observerats hos patienter med reumatoid artrit som behandlats med tofacitinib är en klasseffekt och hur det påverkar nytta-riskförhållandet för de JAK-hämmare som används vid behandling av kroniska inflammatoriska sjukdomar.

Efter analys av aktuella mekanistiska data, i kombination med dagens kunskaper om dessa substansers säkerhetsprofiler, ansåg PRAC att de viktigaste säkerhetshändelserna som observerades

under tofacitinibbehandling i ORAL Surveillance-studien var generella klasseffekter av JAK-hämmare. Denna uppfattning fick stöd av ad hoc-expertgruppen.

I vilken omfattning data om tofacitinib i ORAL Surveillance-studien och dess inverkan på MACE, VTE, allvarliga infektioner, maligniteter och mortalitet kan tillämpas på alla JAK-hämmare godkända för inflammatoriska tillstånd i de olika målpopulationerna är även beroende av likheterna mellan dessa populationer, såsom förekomsten av riskfaktorer för de observerade biverkningarna. Populationen i ORAL Surveillance-studien anses generellt vara tillräckligt lik de populationer som är relevanta för artritindikationerna RA och PsA hos vuxna för att data ska kunna extrapoleras. Målpopulationerna för de övriga reumatiska sjukdomarna och UC anses vara tillräckligt lika vad gäller viktiga sjukdomskaraktäristika och riskfaktorer vid baslinjen för att data från ORAL Surveillance ska vara relevanta.

När det gäller AD-populationen skiljer sig prevalensen av riskfaktorer (såsom ålder och samsjuklighet) från den i en RA-population, vilket främst förklaras av lägre ålder och sjukdomsspecifika skillnader. På grund av den underliggande sjukdomen har patienter med AD redan en högre risk för kardiovaskulära komorbiditeter än den allmänna populationen (t.ex. Ivert et al., 2019), vilket ger stöd för extrapolering av RA-resultaten i ORAL Surveillance till AD. Vad gäller behandling av svår AA bedömde PRAC att denna patientgrupp i allmänhet har färre riskfaktorer för de svåraste säkerhetsproblemen än t.ex. RA-patienter, eftersom de åtminstone inte är förknippade med den underliggande sjukdomen.

Trots detta skulle en patient som har riskfaktorer och någon av de godkända indikationerna löpa samma risk att drabbas av de säkerhetsproblem som nu granskas, vilket också påpekats av ad hoc-expertgruppen. JAK-hämmare används vid indikationer som kräver långtidsbehandling och det kan leda till långvarig exponering hos patienter utan riskfaktorer. Även en liten ökning av den absoluta risken för allvarliga biverkningar kan därför vara kliniskt relevant. Dessa risker står under övervakning och kommer att beskrivas närmare i pågående säkerhetsstudier efter att produkterna godkänts (PASS).

Eftersom säkerhetshändelserna bedöms vara klasseffekter och eftersom riskfaktorerna för dessa händelser kan finnas i populationer som behandlas med vilken som helst av JAK-hämmarna drog PRAC slutsatsen att dessa viktiga säkerhetsproblem är relevanta för alla godkända indikationer, även AD- och AA-populationerna.

### **Klasseffekternas inverkan på nytta-riskförhållandet för samtliga JAK-hämmare som granskas**

Angående nyttan med JAK-hämmare har inga nya data framkommit i denna granskning. Det är viktigt att notera att nyttan i allmänhet verkar vara kliniskt relevant även för forskningspersoner som inte svarat på TNF-hämmare (vid de icke-dermatologiska indikationerna) eller tidigare systemisk behandling av atopisk dermatit (AD).

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för allvarliga säkerhetsproblem ökar med dosen rekommenderas revidering av nuvarande doseringsanvisningar för samtliga läkemedel (avsnitt 4.2 i produktresumén), så att lägre dos ges till patienter med riskfaktorer för MACE, VTE eller malignitet samt till patienter som är 65 år och äldre, beroende på vad som är tillämpligt.

Avsnittet om varningar och försiktighet (avsnitt 4.4 i produktresumén) uppdateras för samtliga läkemedel för att stämma överens med gällande rekommendationer för användning av tofacitinib baserat på ORAL Surveillance-studien. För närvarande rekommenderas att tofacitinib inte används till patienter över 65 år, patienter som är eller har varit rökare och patienter med andra kardiovaskulära riskfaktorer, om det finns andra lämpliga behandlingsalternativ. Försiktighet rekommenderas för patienter med kända riskfaktorer för VTE.

Ad hoc-expertgruppen (AHEG) rekommenderade även att den befintliga varningen gällande Xeljanz skulle betonas ytterligare så att det framgår att läkemedlet ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer och som är över 50 år, i enlighet med inklusionskriterierna i ORAL Surveillance-studien. Patienter med liknande riskfaktorer som i ORAL Surveillance-studien omfattas dock redan av den befintliga varningen gällande tofacitinib, vilket beskrivs ovan.

De varningar som rekommenderades under denna granskning innebar ändå vissa uppdateringar av den befintliga varningen gällande tofacitinib:

- Varningen om MACE uppdateras till att innefatta *anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom* som en riskfaktor, vilket får stöd av en post hoc-analys av ORAL Surveillance-studien.
- Varningarna om MACE och maligniteter uppdateras för att klargöra att riskfaktorerna gäller för *långtidsrökare* på grund av den långvariga rökning som gällde för deltagarna i ORAL Surveillance-studien.
- Mortalitet oavsett orsak läggs till som risk för patienter som är 65 år och äldre.
- Riskfaktorerna för VTE uppdateras och utesluter nu sådana som överlappar med malignitet och MACE för att undvika avvikande information i varningarna eftersom olika rekommendationer ges.

För att särskilt lyfta fram de viktigaste övervägandena för förskrivarna före och under användning av dessa JAK-hämmare rekommenderade PRAC att en varningsruta skulle läggas till i avsnitt 4.4 i produktresumén, som upplyser om till vilka patientgrupper JAK-hämmare endast ska användas om andra behandlingsalternativ saknas.

Vilken inverkan de säkerhetsproblem får som identifierats i ORAL Surveillance-studien för alla godkända indikationer för de granskade JAK-hämmarna har beaktats. PRAC ansåg att ORAL Surveillance-populationen, baserat på inklusionskriterierna, är en population med hög kardiovaskulär risk och inte innefattar personer med låg kardiovaskulär risk, vilket även ad hoc-expertgruppen noterat. Denna population med extra hög kardiovaskulär risk hade en genomsnittlig sjukdomstid i RA på över 10 år (Ytterberg et al. 2022), vilket på många sätt skiljer sig från de populationer i EU som omfattas av de godkända indikationerna för JAK-hämmare. PRAC noterade även att storleken på de absoluta risker som sågs i ORAL Surveillance-studien sannolikt är lägre i populationer med lägre risk vid baslinjen. Den största svårigheten är att beräkna storleken på den absoluta risken i olika patientgrupper som har lägre risk vid baslinjen, och sjukdomskaraktäristika för att väga dessa risker mot den observerade/förväntade nyttan och dra slutsatser om proportionella riskreducerande åtgärder. För denna utvärdering kan viss vägledning fås från post hoc-analysen av undergrupper i ORAL Surveillance-studien, men det finns också osäkerhetsfaktorer t.ex. i vilken omfattning data från ORAL Surveillance kan generaliseras till alla populationer som omfattas av de godkända indikationerna för JAK-hämmare.

Efter att ha beaktat alla tillgängliga data och AHEG:s synpunkter fann PRAC att ett tillvägagångssätt som syftar till bättre precision och fokus på lätt identifierbara individuella riskfaktorer, i stället för att begränsa användningen inom respektive målpopulation, är det bästa alternativet för att bibehålla ett positivt nytta-riskförhållande utan att frånta patienter med låg risk för biverkningar ett effektivt behandlingsalternativ. PRAC rekommenderade därför att varningar som gäller för patienter med vissa riskfaktorer läggs till i avsnitt 4.4 i produktresumén för *samtliga* godkända JAK-hämmare, för att underlätta för förskrivarna att bedöma nyttan och risken för varje enskild patient.

PRAC rekommenderade även uppdatering av de viktigaste delarna i det befintliga utbildningsmaterialet för samtliga läkemedel i enlighet med de riskminimeringsåtgärder som rekommenderas under detta förfarande, uppdatering av befintliga säkerhetsstudier efter att produkterna godkänts (PASS) för att

övervaka de nya risker som identifierats, samt uppdatering av befintliga studier om läkemedelsanvändning (DUS) alternativt införa nya DUS om sådana saknas, för att utvärdera effekten av de nya rekommenderade riskminimeringsåtgärderna. PRAC noterade ad hoc-expertgruppens rekommendation om att överväga ytterligare åtgärder för farmakovigilans. PRAC ansåg dock inte att några ytterligare åtgärder behövs eftersom det finns ett antal pågående PASS för de fem JAK-hämmarna. PRAC enades om att ett meddelande till hälso- och sjukvården (DHPC) ska skickas ut till hälso- och sjukvårdspersonal för att informera om de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna.

## Nytta-riskförhållandet för enskilda JAK-hämmare som granskas

### Cibinqo (abrocitinib)

Cibinqo har nyligen godkänts för behandling av atopisk dermatit (AD). Vad gäller nyttan har abrocitinib i studier visat sig vara effektivt som behandling av **AD**, både som monoterapi och kombinationsbehandling. Effekterna hos patienter som tidigare fått systemisk immunsuppressiv behandling överensstämde med resultaten för studiepopulationen i stort. Regimen för induktions-/underhållsbehandling ledde till ett långvarigt förebyggande av AD-skov hos majoriteten av patienterna. Läkemedlet är för närvarande godkänt som induktionsbehandling med dosen 200 mg dagligen med målet att snabbt uppnå sjukdomskontroll, följt av dosminskning till lägsta effektiva dos för underhållsbehandling hos de flesta patienterna. En startdos på 100 mg en gång dagligen rekommenderas för patienter som är 65 år och äldre, och det finns en hänvisning till avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för andra patientgrupper för vilka en startdos på 100 mg kan vara lämplig.

Vad gäller de fastställda riskerna är säkerhetsdata på längre sikt begränsade. Tromboemboliska händelser, däribland lungemboli, anges dock redan som mindre vanliga biverkningar. Dessutom anges redan herpes zoster, inklusive oftalmisk zoster (vanliga), och pneumoni (mindre vanliga) som biverkningar. När det gäller MACE ser man i studier en trend mot dosberoende och en högre förekomst än i jämförelsegruppen, även om de för närvarande tillgängliga uppgifterna fortfarande inte är mogna för en definitiv slutsats.

Med tanke på resultaten från ORAL Surveillance-studien, som visade att de ökade riskerna för vissa av de viktigaste säkerhetsproblemen inte upptäcktes förrän efter mer än två års behandling, finns det osäkerhetsfaktorer när det gäller den långsiktiga säkerheten med abrocitinib. Eftersom resultaten från denna studie anses vara relevanta för alla substanser som omfattas av detta hänskjutningsförfarande är bedömningen att de viktigaste resultaten utgör säkerhetsproblem även med abrocitinib. PRAC rekommenderade därför att produktinformationen uppdateras med varningar för hela klassen JAK-hämmare. Ytterligare revideringar av varningarna gällande maligniteter och VTE (avsnitt 4.4 i produktresumén) gjordes också efter granskning av specifika data för abrocitinib under detta förfarande.

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för de viktigaste säkerhetsproblemen MACE, VTE och malignitet ökar med dosen, rekommenderade PRAC dessutom att uppdatera doseringen (avsnitt 4.2 i produktresumén) med en rekommenderad startdos på 100 mg till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet, och att 200 mg-dosen kan övervägas till patienter som har störst nytta av en högre dos, dvs. patienter med hög sjukdomsburden men som inte löper högre risk för MACE, VTE och malignitet, eller patienter med otillräckligt svar på 100 mg. Dosen ska sänkas till 100 mg en gång dagligen vid uppnådd sjukdomskontroll. Dessutom rekommenderade PRAC användning av 100 mg en gång dagligen till patienter från 65 års ålder.

### Jyseleca (filgotinib)

Vad gäller den fastställda nyttan med filgotinib ger tillgängliga data stöd för att filgotinib är en effektiv behandling av **RA** och **UC**. Dessutom ger övergripande data från innehavaren av godkännande för försäljning stöd för att patienter med RA eller UC som inte uppnått behandlingssvar på TNF-hämmare trots det kan ha nytta av filgotinib. Den för närvarande rekommenderade dosen för Jyseleca är 200 mg en gång dagligen. En startdos på 100 mg rekommenderas till patienter som är 75 år och äldre.

De viktigaste säkerhetsresultaten av ORAL Surveillance-studien med ökad risk för VTE, MACE, allvarliga infektioner och malignitet för tofacitinib jämfört med TNF-hämmare, anses generellt vara klasseffekter som gäller för alla JAK-hämmare vid deras godkända indikationer. Avsnitt 4.4 i produktresumén uppdateras genom tillägg av klassvarningar. Vidare uppdateras avsnitt 4.8 i

produktresumén efter granskning av data specifika för filgotinib under detta förfarande, med tillägg av sepsis som en biverkning (frekvens: mindre vanliga).

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för MACE, VTE och malignitet ökar med dosen, rekommenderade PRAC användning av 100 mg en gång dagligen för behandling av RA och underhållsbehandling av UC, hos patienter med ökad risk för VTE, MACE, malignitet och hos patienter från 65 års ålder. Dosen kan ökas till 200 mg en gång dagligen vid otillräcklig sjukdomskontroll. Vid långtidsbehandling ska lägsta effektiva dos användas.

### **Olumiant (baricitinib)**

Vad gäller den fastställda nyttan med baricitinib ger tillgängliga data stöd för att baricitinib är en effektiv behandling vid dess godkända indikationer.

Avseende **AD** ansågs nytta-riskförhållandet för baricitinib vara positivt hos patienter som fått systemisk behandling (ciklosporin) före baricitinib, baserat på kliniska studier. Dupilumab var det andra alternativet för godkända systemiska behandlingar vid tiden för användning av baricitinib. Inga direkt jämförande studier med ciklosporin eller dupilumab har utförts. Vad gäller effekten hos patienter med AD som fått systemisk behandling före baricitinib omfattade utvecklingsprogrammet endast patienter som var kandidater för systemisk behandling. I All BARI AD-datagruppen hade 51 procent av patienterna tidigare behandlats, och en studie utfördes på patienter som tidigare behandlats med ciklosporin. I denna studie var andelen patienter som uppnådde EASI75 vecka 16 signifikant större än för placebo och sekundära resultat gav stöd för dessa fynd. Effekten varade minst till vecka 52.

När det gäller **AA** visade två huvudstudier på 1 200 vuxna med svår alopecia areata att baricitinib hade större effekt mot håravfall än placebo. I dessa studier hade håravfallet efter 36 veckors behandling minskat från över 50 procent till under 20 procent av huvudhåret hos 34 procent av deltagarna som fick 4 mg baricitinib och hos 20 procent av deltagarna som fick 2 mg baricitinib, jämfört med 4 procent av deltagarna som fick placebo.

Den viktigaste källan för jämförelse av säkerheten mellan baricitinib och TNF-hämmare är observationsstudien B023 vid **RA**, som tyder på en ökad risk för MACE (IRR 0,92; 1,27–2,91) och VTE (IRR 1,34; 0,84–2,14) för baricitinib jämfört med TNF-hämmare. Denna högre risk för VTE sågs också i en klinisk prövning där man gjorde en direkt jämförelse mellan baricitinib och TNF-hämmare. VTE anges redan som/är en känd biverkning av baricitinib och ingår i produktinformationen. Dessutom verkar den observerade ökade risken för MACE och VTE vara densamma för tofacitinib och baricitinib och med hänsyn tagen till den antagna JAK-klasseffekten anses de viktigaste säkerhetsresultaten från ORAL Surveillance-studien även vara relevanta för baricitinib. Slutligen finns det data som visar att baricitinib har en kliniskt relevant effekt även hos patienter med tidigare otillräckligt svar på adalimumab (TNF-hämmare).

Totalt sett anses de viktigaste säkerhetsresultaten av ORAL Surveillance-studien (ökad risk för VTE, MACE, allvarliga infektioner och malignitet [undantaget icke-malign hudcancer, NMSC] med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare) vara klasseffekter av alla JAK-hämmare. Dessutom visar tillgängliga data från kliniska studier av baricitinib en tendens mot högre incidens av vissa av biverkningarna av intresse, även för baricitinib. PRAC rekommenderade därför att produktinformationen uppdateras med varningar för hela klassen JAK-hämmare och att de ska gälla alla indikationer för baricitinib, även AA.

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för de allvarliga säkerhetsproblemen MACE, VTE och malignitet ökar med dosen, uppdateras den nuvarande rekommendationen att använda 2 mg-dosen till patienter  $\geq$  75 år till att rekommendera en lägre dos på 2 mg en gång dagligen till patienter som är 65 år och äldre och till patienter som löper högre risk för VTE, MACE och malignitet. En dos på 4 mg en gång dagligen kan övervägas vid otillräckligt svar.

## **Rinvoq (upadacitinib)**

Den totala nyttan av behandling med upadacitinib anses inte förändras på grund av det pågående förfarandet och stämmer därför överens med de effektdata som anges i avsnitt 5.1 i den godkända produktresumén. De data som lades fram av innehavaren av godkännandet för försäljning stödjer nyttan med upadacitinib även hos patienter med RA, PsA och AS som tidigare inte uppnått behandlingssvar på TNF-hämmare.

När det gäller **AD** har upadacitinib en kliniskt relevant effekt som sätter in snabbt och läkemedlet ges peroralt. Vidare har långtidssäkerheten för upadacitinib ännu inte fastställts, vilket är ytterligare en osäkerhetsfaktor.

För de nyligen godkända indikationerna, dvs. UC och nr-axSpA, är säkerhetsprofilen och farhågorna vad gäller nytta-riskförhållandet identiska med dem för övriga godkända indikationer.

Som konstaterats i den aktuella granskningen anses de viktigaste säkerhetsresultaten i ORAL Surveillance-studien vara klasseffekter som gäller för alla JAK-hämmare. Tillgängliga kliniska studiedata om upadacitinib ger ytterligare stöd för att dessa är de främsta säkerhetsproblemen. PRAC rekommenderade därför att produktinformationen uppdateras med varningar för hela klassen JAK-hämmare. Ytterligare ändringar av ordalydelsen för varningar om allvarliga infektioner och malignitet i avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén gjordes efter granskning av specifika data för upadacitinib, genom tillägg av biverkningarna sepsis (frekvens: mindre vanliga) och NMSC (frekvens: vanliga).

Med tanke på att säkerhetsproblemen MACE, VTE och malignitet som observerats i ORAL Surveillance-studien är dosberoende och bedöms vara relevanta för hela klassen JAK-hämmare rekommenderade PRAC att doseringen (avsnitt 4.2 i produktresumén) av Rinvoq uppdateras så att det för behandling av AD och underhållsbehandling av UC rekommenderas 15 mg en gång dagligen till patienter med riskfaktorer för VTE, MACE och malignitet. En dos på 30 mg en gång dagligen kan övervägas till patienter som har störst nytta av en högre dos, dvs. patienter med hög sjukdomsburda men som inte löper högre risk för VTE, MACE och malignitet, eller till patienter med otillräckligt svar på 15 mg. Lägsta effektiva dos rekommenderas för underhållsbehandling i båda fallen.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

Vad gäller den fastställda nyttan med tofacitinib ger tillgängliga data stöd för att tofacitinib är en effektiv behandling vid de godkända indikationerna. Innehavaren av godkännande för försäljning har nu även lämnat stöd för tofacitinibs effekt hos patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare.

De slutgiltiga resultaten av ORAL Surveillance-studien (A3921133) visar en ökad incidens av viktiga säkerhetsrisker som är kända biverkningar av tofacitinib, nämligen MACE, hjärtinfarkt, VTE, malignitet och död, icke-malign hudcancer (NMSC) och allvarliga infektioner hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare, och detta mönster sågs vid båda de godkända tofacitinibdoserna (dvs. 5 mg två gånger dagligen och 10 mg två gånger dagligen). Dosberoende observerades för flera säkerhetsfaktorer, med ökad risk för mortalitet oavsett orsak, tromboemboliska händelser och allvarliga infektioner med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen jämfört med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare.

Produktresumén för tofacitinib uppdateras med slutresultaten från ORAL Surveillance-studien i avsnitt 4.8 och 5.1.

Den befintliga varningen om VTE, maligniteter och MACE i avsnitt 4.4 i produktresumén uppdateras enligt beskrivningen ovan.



PRAC rekommenderade vidare att doseringsrekommendationen om 10 mg två gånger dagligen för underhållsbehandling av patienter med UC i avsnitt 4.2 i produktresumén uppdateras för att överensstämma med varningarna om MACE och maligniteter i avsnitt 4.4 i produktresumén.

PRAC:s övergripande slutsats är att nytta-riskförhållandet för Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz är fortsatt positivt under förutsättning att ändringar införs i produktinformationen och att de riskminimeringsåtgärder som PRAC rekommenderat genomförs.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var resultatet av farmakovigilansdata för JAK-hämmare som används vid behandling av inflammatoriska sjukdomar. De berörda produkterna är Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz.
- PRAC har beaktat samtliga data som lämnats in under hänskjutningsärendet avseende riskerna för större oönskade kardiovaskulära händelser (MACE), venös tromboembolism (VTE), malignitet, allvarliga infektioner och mortalitet oavsett orsak. Detta omfattade även svar som innehavarna av godkännande för försäljning avgett skriftligen och vid muntliga förklaringar, liksom resultatet av ett möte i en ad hoc-expertgrupp.
- Baserat på aktuella tillgängliga data drog PRAC slutsatsen att den ökade risken för MACE, VTE, malignitet, allvarliga infektioner och mortalitet oavsett orsak som observerats för tofacitinib jämfört med TNF-hämmare i ORAL Surveillance-studien bedöms vara klasseffekter av JAK-hämmare. PRAC drog också slutsatsen att de säkerhetsresultat som setts hos patienter med reumatoid artrit gäller för alla godkända indikationer för JAK-hämmare som används vid behandling av kroniska inflammatoriska sjukdomar. Omfattningen av den absoluta risken beror dock på bakgrundsriskerna i respektive population.
- För att minimera dessa risker rekommenderade PRAC att varningar läggs till för samtliga JAK-hämmare som ingår i denna granskning, som innebär att dessa läkemedel inte ska användas till patienter som är 65 år eller äldre, är eller har varit långtidsrökare, har anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer, eller har andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. pågående eller anamnes på malignitet), om det finns andra lämpliga behandlingsalternativ. Försiktighet rekommenderas för patienter med kända riskfaktorer för VTE utöver de riskfaktorer som räknas upp ovan.
- PRAC rekommenderade att nuvarande dosering ändras så att dosen sänks för vissa patientgrupper med riskfaktorer eftersom uppkomst av MACE, VTE, maligniteter, allvarliga infektioner och mortalitet oavsett orsak har observerats vara dosberoende.
  - För Cibirgo rekommenderas en lägre startdos till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet, med möjlighet till dosökning vid otillräckligt behandlingssvar. Den lägre dosen rekommenderas till patienter som är 65 år eller äldre.
  - För Jyseleca rekommenderas en lägre dos till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet samt till patienter från 65 års ålder när det gäller behandling av RA och underhållsbehandling av UC, med möjlighet till dosökning vid otillräckligt behandlingssvar.
  - För Olumiant rekommenderas en lägre dos för patienter som löper högre risk för VTE, MACE och malignitet, för patienter som är 65 år och äldre och för patienter med

tidigare kroniska och återkommande infektioner. En dosupptrappning är möjlig vid otillräckligt svar.

- För Jyseleca rekommenderas en lägre dos till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet samt till patienter från 65 års ålder när det gäller behandling av AD och underhållsbehandling av UC, med möjlighet till dosökning vid otillräckligt behandlings svar.
- För Xeljanz rekommenderas inte längre den höga dosen för behandling av patienter med ulcerös kolit och riskfaktorer för kardiovaskulära effekter och maligniteter, såvida det inte saknas lämpliga alternativa behandlingar.
- Baserat på de kliniska data som lagts fram rekommenderade PRAC att nya biverkningar läggs till: för Jyseleca, sepsis (frekvens: mindre vanliga) och för Rinvoq, sepsis (frekvens: mindre vanliga) och icke-malign hudcancer (frekvens: vanliga).
- PRAC rekommenderade att de viktigaste delarna i utbildningsmaterialet uppdateras i enlighet med detta.
- PRAC rekommenderade uppdatering av riskhanteringsplanerna samt studier av läkemedelsanvändning.
- PRAC enades även om utskick av ett direktadresserat brev (DHPC) till hälso- och sjukvården och tidpunkter för distribution av meddelandet.

Mot denna bakgrund fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz

- är positivt under förutsättning att ändringar i produktinformationen och andra åtgärder för riskminimering genomförs enligt beskrivningen ovan.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.