

Datum: 7 juni 2006

Belangrijke veiligheidsinformatie: Meldingen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij adolescenten en jong volwassen patiënten met de ziekte van Crohn die behandeld zijn met Remicade (infliximab)

Geachte collega,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) en de Nederlandse overheid willen Centocor B.V. en Schering-Plough B.V. u op de hoogte brengen van belangrijke informatie met betrekking tot de veiligheid van REMICADE[®] (infliximab), een TNF- α blokkerend monoklonaal antilichaam geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn, spondylitis ankylosans, artritis psoriatica, psoriasis en colitis ulcerosa.

- Sinds de introductie in 1998 zijn zes gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met REMICADE voor de ziekte van Crohn. Vijf van deze patiënten waren in de leeftijdsgroep van 12 tot 19 jaar. Alle patiënten gebruikten azathioprine of 6-mercaptopurine als co-medicatie.
- Van september 1998 tot februari 2006 zijn wereldwijd naar schatting ongeveer 270.000 patiënten met de ziekte van Crohn behandeld met infliximab, waarvan in de Verenigde Staten ongeveer 10.000 patiënten die jonger waren dan 18 jaar.
- Een risico op het ontwikkelen van een hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met REMICADE kan niet uitgesloten worden. Echter, de balans werkzaamheid/schadelijkheid blijft positief voor de goedgekeurde indicaties bij de ziekte van Crohn bij volwassenen, evenals bij de overige goedgekeurde indicaties (zie bijgevoegde Samenvatting van de Productkenmerken [SPC]).
- De Europese SPC en bijsluitertekst zijn aangepast (zie hieronder).
- Artsen worden aangemoedigd om vermoedelijke gevallen te rapporteren.
- Nader onderzoek naar deze bevindingen is gaande.

Nadere details

Van de zes patiënten, allen uit de Verenigde Staten, zijn er vijf gestorven als gevolg van het lymfoom. De behandelingsduur varieerde van één of twee infusies tot ongeveer vier jaar onderhoudsbehandeling (bij de patiënten, bij wie de duur van het gebruik van REMICADE bekend was). Bij Centocor of Schering-Plough zijn geen andere gevallen gemeld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij de ongeveer 500.000 patiënten met andere onderliggende inflammatoire ziekten zoals reumatoïde artritis, spondylitis ankylosans, artritis psoriatica, psoriasis en colitis ulcerosa die wereldwijd behandeld zijn met REMICADE. Deze groep bevat ongeveer 430.000 patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met REMICADE en methotrexaat, een sterk immunosuppressivum, als co-medicatie.


Centocor schat dat in de Verenigde Staten ongeveer 10.000 kinderen met de ziekte van Crohn behandeld zijn met REMICADE in de periode tussen de introductie in 1998 tot december 2005 (off-label gebruik). Daarnaast zijn gedurende deze periode in de Verenigde Staten naar schatting ongeveer 27.000 patiënten van 18 tot 30 jaar met de ziekte van Crohn met REMICADE behandeld. Het gebruik van infliximab bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet geregistreerd in Europa. De omvang van off-label gebruik in deze patiëntengroep in Europa is niet bekend.

Het hepatosplenisch T-cellymfoom is een zeer zeldzame vorm van non-Hodgkin's lymfoom (NHL) die voornamelijk voorkomt bij adolescenten en jongvolwassen mannen. De achtergrond incidentie van hepatosplenisch T-cellymfoom is niet bekend, omdat slechts ongeveer 150 gedocumenteerde gevallen bekend zijn in de medische literatuur nadat het in de vroege jaren '90 voor het eerst onderscheiden werd als een apart subtype van lymfoom. De ziekte presenteert zich doorgaans met duidelijke hepatosplenomegalie waarbij het beenmerg is betrokken en cytopenie, veelal thrombocytopenie. Patiënten kunnen symptomen hebben die karakteristiek zijn voor een B-cellymfoom met koorts, gewichtsverlies en nachtelijk zweten, maar zonder lymfadenopathie of significante perifere bloed lymfocytose. De tumor brengt een van de twee T-cel receptor fenotypen ($\gamma\delta$ of $\alpha\beta$) tot expressie. Het klinische beloop van de ziekte is extreem agressief en kent in de meeste gevallen een fatale afloop binnen 2 jaar na diagnose. De gevallen die beschreven zijn in de medische literatuur bevatten drie patiënten met de ziekte van Crohn die langdurig behandeld zijn met azathioprine.^{1, 2, 3} Er zijn ook gevallen beschreven bij chronisch immuungecompromiteerde orgaan transplantatie patiënten, meestal enkele jaren na de transplantatie en waarbij vaak patiënten azathioprine kregen naast andere immunosuppressiva.⁴ Zowel azathioprine als 6-mercaptopurine zijn mutageen en het is bekend dat zij chromosoomafwijkingen veroorzaken bij dieren en mensen. Azathioprine is geclassificeerd als een humaan carcinogeen.⁵

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de registratiehouder van het product.

Centocor en Schering-Plough hechten er grote waarde aan dat REMICADE veilig en effectief gebruikt wordt en u te voorzien van de meest recente product informatie over REMICADE. Mocht u nog vragen hebben of behoefte hebben aan nadere informatie met betrekking tot het gebruik van REMICADE, kunt u contact opnemen met het REMICADE Medical Information Centrum op 0800-0200190 en/of ons Schering-Plough kantoor te Utrecht op 030-2408888.

Hoogachtend,



Willem Jan Atsma, MD MSCE
Qualified Person for Pharmacovigilance
Centocor B.V.



Dr. J. Rijnierse, MD
Medical Director Schering-Plough B.V.

- 1.) Mittal S, Milner BJ, Johnston PW, et al. A case of hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma with a transient response to Fludarabine and Alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2006; 76 (6): 531-534.
- 2.) Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 (3):531-533.
- 3.) Lemann M, Gerard de la Valussiere F, Bouhnik Y, et al. Intravenous cyclosporine for refractory attacks of Crohn's disease (CD): long-term follow-up of patients [abstract]. *Gastroenterology* 1998; 114, No. 4, Pt. 2, A1020.
- 4.) Rajakariar R, Bhattacharyya M, Norton A, et al. Post-transplant T-cell lymphoma: a case series of four patients from a single unit and review of the literature. *Am J Transplant* 2004; 4:1534-1538.
- 5.) World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1981; 26: 47. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol26/volume26.pdf>. Accessed on 18 May 2006.

REMICADE Samenvatting van de Productkenmerken; update rubrieken

- **Rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik; Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen**

Na het in de handel brengen zijn zelden gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gemeld bij adolescenten en jonge volwassenen met de ziekte van Crohn die behandeld werden met REMICADE. Deze zeldzame vorm van T-cellymfoom heeft een erg agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Al deze hepatosplenische T-cellymfomen bij REMICADE die gemeld werden kwamen voor bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Een risico op het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met REMICADE kan niet worden uitgesloten (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

- **Rubriek 4.8: Bijwerkingen; Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen**

Zes gevallen van een zeldzame vorm van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gemeld bij adolescenten en jonge volwassenen met de ziekte van Crohn die behandeld werden met REMICADE in de Verenigde Staten (zie rubriek 4.4). Naar schatting werden ongeveer 270.000 patiënten met de ziekte van Crohn blootgesteld aan infliximab, waarvan in de Verenigde Staten ongeveer 10.000 patiënten onder 18 jaar.