

5 februari 2020



Belangrijke risico-informatie: XELJANZ[®] (tofacitinib) – verhoogd risico op veneuze trombo-embolie en verhoogd risico op ernstige en fatale infecties.

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Pfizer u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **Bij patiënten die tofacitinib gebruiken is een dosisafhankelijk verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) waargenomen. Hieronder zijn gevallen bekend van longembolie (PE) waarvan sommige met dodelijke afloop, en gevallen van diepveneuze trombose (DVT).**
- **Vanwege het verhoogde risico op VTE met tofacitinib moet tofacitinib met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie en dosering.**
- **Een onderhoudsbehandeling met tofacitinib twee keer per dag 10 mg wordt niet aanbevolen bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) die bekende risicofactoren voor VTE hebben, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.**
- **Voor de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica dient de aanbevolen dosering van twee keer per dag 5 mg niet te worden overschreden.**
- **Informeer patiënten over de symptomen van VTE voordat de behandeling met tofacitinib wordt gestart. Adviseer patiënten om direct medische hulp in te roepen als zij deze symptomen ervaren tijdens de behandeling.**
- **Patiënten ouder dan 65 jaar hebben een sterker verhoogd risico op ernstige infecties en overlijden door infecties dan jongere patiënten. Overweeg tofacitinib daarom alleen bij patiënten ouder dan 65 jaar te gebruiken wanneer er geen geschikte alternatieve behandeling is.**

Aanvullende informatie

Tofacitinib is een JAK-remmer en geïndiceerd voor de behandeling van:

- matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant zijn voor één of meerdere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's). Tofacitinib kan worden gegeven als monotherapie indien methotrexaat (MTX) niet wordt verdragen of indien behandeling met MTX niet gepast is.
- actieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor een eerdere behandeling met een DMARD.

- matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel voor een biologisch middel.

Naar aanleiding van de interim-analyse van de resultaten van onderzoek A3921133 (zie hieronder) zijn tijdelijke maatregelen genomen voor het gebruik van tofacitinib bij patiënten met risicofactoren voor VTE. In mei 2019 zijn deze tijdelijke maatregelen gecommuniceerd naar beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Nu een formele reviewprocedure is afgerond worden deze tijdelijke maatregelen vervangen door nieuwe aanbevelingen, zoals uiteengezet in de samenvatting hierboven.

De productinformatie van Xeljanz en de educatieve materialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten zullen overeenkomstig worden aangepast.

Lopend lange termijn klinisch onderzoek A3921133 bij patiënten met reumatoïde artritis

Dit is een lopend, open-label, klinisch onderzoek (N=4.362) dat is opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van tofacitinib te bepalen (tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg) in vergelijking met een behandeling met een tumornecrosefactor-remmer (TNF-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis die 50 jaar of ouder zijn en ten minste één cardiovasculaire risicofactor hebben.

Op basis van de interim-resultaten met betrekking tot VTE en mortaliteit is de opzet van de studie gewijzigd: patiënten die tweemaal daags 10 mg tofacitinib gebruikten werden overgezet naar een dosering van tweemaal daags 5 mg voor de resterende duur van het onderzoek.

Veneuze trombo-embolie (PE en DVT)

De interim-analyse toonde een dosisafhankelijke verhoogde incidentie van VTE aan bij patiënten behandeld met tofacitinib in vergelijking met patiënten behandeld met TNF-remmers. De incidentiecijfers (95%-BI) voor PE bedroegen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib 0,54 (0,32-0,87), voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib 0,27 (0,12-0,52) en voor TNF-remmers 0,09 (0,02-0,26) per 100 patiëntjaren. Vergeleken met TNF-remmers was de hazard ratio (HR) voor PE 5,96 (1,75-20,33) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 2,99 (0,81-11,06) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib. De incidentiecijfers (95%-BI) voor DVT bedroegen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib 0,38 (0,20-0,67), voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib 0,30 (0,14-0,55) en voor TNF-remmers 0,18 (0,07-0,39) per 100 patiëntjaren. Vergeleken met TNF-remmers was de HR voor DVT 2,13 (0,80-5,69) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 1,66 (0,60-4,57) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib.

In een subgroep analyse bij patiënten met VTE-risicofactoren in onderzoek A3921133 was het risico op PE sterker toegenomen. Vergeleken met TNF-remmers was de HR voor PE 9,14 (2,11-39,56) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 3,92 (0,83-18,48) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib.

Mortaliteit

De interim-analyse van onderzoek A3921133 toonde een verhoogde mortaliteit binnen 28 dagen na de laatste behandeling aan bij patiënten behandeld met tofacitinib in vergelijking met patiënten behandeld met TNF-remmers. De incidentiecijfers (95%-BI) per 100 patiëntjaren bedroegen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib 0,89 (0,59-1,29), voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib 0,57 (0,34-0,89) en voor TNF-remmers 0,27 (0,12-0,51), met een HR (95%-BI) van 3,28 (1,55-6,95) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 2,11 (0,96-4,67) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib vergeleken met TNF-remmers. Mortaliteit werd vooral veroorzaakt door cardiovasculaire voorvallen, infecties en maligniteiten.

De incidentiecijfers (95%-BI) per 100 patiëntjaren voor cardiovasculaire mortaliteit binnen 28 dagen na de laatste behandeling bedroegen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib 0,45 (0,24-0,75), voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib 0,24 (0,10-0,47) en voor TNF-remmers 0,21 (0,08-0,43), met een relatief risico (RR) (95%-BI) van 2,12 (0,80-6,20) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 1,14 (0,36-3,70) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

De incidentiecijfers (95%-BI) per 100 patiëntjaren voor fatale infecties binnen 28 dagen na de laatste behandeling bedroegen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib 0,22 (0,09-0,46), voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib 0,18 (0,07-0,39) en voor TNF-remmers 0,06 (0,01-0,22), met een RR (95%-BI) van 3,70 (0,71-36,5) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 3,00 (0,54-30,4) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Ernstige infecties

De incidentiecijfers (95%-BI) per 100 patiëntjaren voor niet-fatale, ernstige infecties bedroegen voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib 3,51 (2,93-4,16), voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib 3,35 (2,78-4,01) en voor TNF-remmers 2,79 (2,28-3,39). In dit onderzoek, waarin patiënten > 50 jaar met CV risicofactoren geïnccludeerd waren, was het risico op ernstige en fatale infecties sterker verhoogd bij patiënten ouder dan 65 jaar, vergeleken met jongere patiënten.

Patiënten met colitis ulcerosa (CU) en VTE

In het lopende langetermijn-CU-onderzoek zijn gevallen van PE en DVT waargenomen bij patiënten met onderliggende risicofactoren voor VTE die tweemaal daags 10 mg tofacitinib gebruiken.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Xeljanz kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van Pfizer, te bereiken via telefoonnummer 0800 6334636.

Voor meer informatie, raadpleeg de Xeljanz Samenvatting van de productkenmerken op de website van het CBG (www.geneesmiddeleninformatiebank.nl), of direct via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_nl-0.pdf

Met vriendelijke groet,

Pfizer Inc.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: reumatologen (+ i.o.), gastro-enterologen (+ i.o.), ziekenhuisapothekers (+ i.o.), apothekers werkzaam in een poliklinische apotheek, physician assistants reumatologie en gastro-enterologie, verpleegkundig specialisten reumatologie en gastro-enterologie.

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product