

6 juli 2021



**Belangrijke risico-informatie: Verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen en maligniteiten bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met TNF- $\alpha$ -remmers**

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) informeert Pfizer u over:

**Samenvatting**

- **In het voltooide klinische onderzoek (A3921133) bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) van 50 jaar en ouder met ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, werd een verhoogde incidentie van myocardinfarct waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruikten in vergelijking met patiënten die TNF- $\alpha$ -remmers gebruikten.**
- **Het onderzoek toonde ook een verhoogde incidentie van maligniteiten aan, in het bijzonder longkanker en lymfoom, bij patiënten die tofacitinib gebruikten in vergelijking met patiënten die TNF- $\alpha$ -remmers gebruikten.**
- **Gebruik tofacitinib bij patiënten ouder dan 65 jaar, bij patiënten die (ex-)rokers zijn, patiënten met andere cardiovasculaire risicofactoren, en patiënten met andere risicofactoren voor maligniteiten alleen als er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn.**
- **Voorschrijvers dienen de risico's van het gebruik van tofacitinib, waaronder myocardinfarct, longkanker en lymfoom, met de patiënt te bespreken.**

**Aanvullende informatie**

**Achtergrond van de veiligheidsrisico's**

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

- matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis (RA) of actieve arthritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant zijn voor één of meerdere "disease-modifying anti-rheumatic drugs" (DMARD's).
- matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) bij volwassen patiënten die onvoldoende of niet reageerden op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel voor een biologisch middel.

In maart 2021 werd al eerder een brief met risico-informatie naar zorgverleners gestuurd nadat de bovengenoemde studie (A3921133) verhoogde risico's op hart- en vaatziekten en maligniteiten liet zien.

Na beoordeling van deze ongewenste effecten door de PRAC van het EMA zijn aanbevelingen vastgesteld zoals vermeld in de bovenstaande 'samenvatting'. De productinformatie van Xeljanz en het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten zal dienovereenkomstig worden bijgewerkt.

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

### Langetermijnveiligheidsonderzoek A3921133 bij patiënten met RA

De ORAL Surveillance studie (A3921133) is een groot (N=4.362), gerandomiseerd klinisch onderzoek met actieve controles om de veiligheid te bepalen van twee doseringen tofacitinib (5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags) in vergelijking met een tumornecrosefactor-alpha-remmer (TNF- $\alpha$ -remmer) bij proefpersonen met RA. Deze RA-patiënten waren 50 jaar of ouder en hadden ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor (gedefinieerd in het studieprotocol als huidig sigarettenroker, hoge bloeddruk, *high-density* lipoproteïne [HDL] <40 mg/dl, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, familiegeschiedenis van vroegtijdige coronaire hartziekte, extra-articulaire RA-ziekte), waarvan sommige ook bekende risicofactoren voor maligniteit zijn. De co-primaire eindpunten van deze studie waren het vaststellen van MACE en maligniteiten (met uitzondering van NMSC, waarvan al eerder is vastgesteld dat het risico hierop bij gebruik van tofacitinib verhoogd is). Het is een eindpunt-gedreven studie waarbij ook minstens 1.500 patiënten gedurende 3 jaar gevolgd moesten worden. Voor de co-primaire eindpunten werden de non-inferioriteitscriteria niet gehaald omdat de bovenlimiet van het 95% BI voor MACE en maligniteiten hoger was dan het van tevoren gespecificeerde niet-inferioriteit criterium van 1,8 voor de vergelijking van de gecombineerde tofacitinib doseringen met TNF- $\alpha$ -remmers. De studie kon niet aantonen dat tofacitinib niet-inferieur is aan ("niet slechter is dan") TNF- $\alpha$ -remmers. De resultaten suggereren dat deze risico's verband houden met beide goedgekeurde doseringsregimes (5 mg tweemaal daags, en 10 mg tweemaal daags. De 10 mg tweemaal daags is alleen goedgekeurd voor CU).

### MACE (waaronder myocardinfarct)

Bij patiënten die werden behandeld met tofacitinib werd een toename in niet-fataal myocardinfarct waargenomen vergeleken met een TNF- $\alpha$ -remmer.

### Incidentiecijfer en hazardratio voor MACE en myocardinfarct

	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg <sup>a</sup>	Totaal tofacitinib <sup>b</sup>	TNF- $\alpha$ -remmer
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IC (95%-BI) per 100 PJ	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95%-BI) vs. TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b>Fataal MI<sup>c</sup></b>				
IC (95%-BI) per 100 PJ	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95%-BI) vs. TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b>Niet-fataal MI<sup>c</sup></b>				
IC (95%-BI) per 100 PJ	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95%-BI) vs. TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> De behandelingsgroep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib omvat gegevens van patiënten die werden overgezet van tweemaal daags 10 mg tofacitinib naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib als gevolg van een wijziging in het onderzoek.

<sup>b</sup> Combinatie van tweemaal daags 5 mg tofacitinib en tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

<sup>c</sup> Gebaseerd op voorvallen die optraden tijdens de behandeling of binnen 60 dagen na stopzetting van de behandeling. Afkortingen: MACE = ernstige cardiovasculaire voorvallen (*major adverse cardiovascular events*), MI = myocardinfarct, TNF = tumornecrosefactor, IC = incidentiecijfer, HR = hazardratio, BI = betrouwbaarheidsinterval, PJ = patiëntjaren, Inf = oneindig (*infinity*)

Bij patiënten bij wie er sprake is van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten door de aanwezigheid van de bekende risicofactoren, zoals eerder een hart- en vaatziekte, ≥65 jaar, diabetes, roken, hoog cholesterol etc., werd het risico door tofacitinib extra verhoogd.

### **Maligniteiten waaronder longkanker en lymfoom (met uitzondering van NMSC)**

Een toename in maligniteiten (met uitzondering van NMSC, waarvan al eerder is vastgesteld dat het risico hierop bij gebruik van tofacitinib verhoogd is), in het bijzonder longkanker en lymfoom, werd waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruikten, in vergelijking met patiënten die een TNF- $\alpha$ -remmer gebruikten.

### **Incidentiecijfer en hazardratio voor maligniteiten met uitzondering van NMSC<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg<sup>b</sup></b>	<b>Totaal tofacitinib<sup>c</sup></b>	<b>TNF-<math>\alpha</math>-remmer</b>
<b>Maligniteiten met uitzondering van NMSC</b>				
IC (95%-BI) per 100 PJ	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95%-BI) vs. TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b>Longkanker</b>				
IC (95%-BI) per 100 PJ	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95%-BI) vs. TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b>Lymfoom</b>				
IC (95%-BI) per 100 PJ	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95%-BI) vs. TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Gebaseerd op voorvallen die optraden tijdens de behandeling of na stopzetting van de behandeling tot het einde van het onderzoek.

<sup>b</sup> De behandelingsgroep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib omvat gegevens van patiënten die werden overgezet van tweemaal daags 10 mg tofacitinib naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib als gevolg van een wijziging in het onderzoek.

<sup>c</sup> Combinatie van tweemaal daags 5 mg tofacitinib en tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

Afkortingen: NMSC = niet-melanoom huidkanker (*non melanoma skin cancer*), TNF = tumornecrosefactor, IC = incidentiecijfer, HR = hazardratio, BI = betrouwbaarheidsinterval, PJ = patiëntjaren

In de studie kwamen leeftijd ≥65 jaar en roken naar voren als risicofactoren voor het optreden van maligniteiten met uitzondering van NMSC en hebben patiënten die tofacitinib gebruiken in aanwezigheid van deze factoren een extra groot risico op deze maligniteiten.

### **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 Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://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 bv, te bereiken via telefoonnummer 0800-6334636, of via [medical.information@pfizer.com](mailto:medical.information@pfizer.com).

Voor meer informatie, raadpleeg de Xeljanz Samenvatting van de productkenmerken op de website van het CBG ([www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl)), of direct via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#product-information-section>.

Met vriendelijke groet,  
Pfizer bv

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.