



24 maart 2021

Belangrijke risico-informatie: Eerste klinische onderzoeksresultaten laten een verhoogd risico zien op ernstige cardiovasculaire voorvallen en maligniteiten (met uitzondering van NMSC) bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met TNF- α -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) wil Pfizer u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **Voorlopige gegevens van een afgeronde klinische studie bij patiënten met reumatoïde artritis (A3921133) wijzen op een hoger risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen en maligniteiten (met uitzondering van niet-melanoom huidkanker (NMSC)) bij patiënten die tofacitinib gebruikten, in vergelijking met patiënten die TNF- α -remmers gebruikten.**
- **Blijf de voordelen en risico's van tofacitinib afwegen wanneer u besluit om tofacitinib voor te schrijven, of wanneer u besluit de behandeling van patiënten met tofacitinib voort te zetten. Blijf de aanbevelingen in de productinformatie van tofacitinib opvolgen.**
- **Adviseer patiënten om:**
 - **niet te stoppen met het gebruik van tofacitinib zonder eerst hun arts of apotheker te raadplegen;**
 - **met hun arts of apotheker te praten als ze vragen hebben.**
- **Het EMA evalueert momenteel de data van studie A3921133 en de mogelijke gevolgen hiervan voor de productinformatie van tofacitinib. Definitieve conclusies en aanbevelingen worden medegedeeld zodra deze evaluatie is afgerond.**

Aanvullende informatie

Achtergrondinformatie over dit veiligheidsrisico

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 reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel voor een biologisch middel.

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

Lange termijn veiligheidsonderzoek 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- α -remmer) bij proefpersonen met RA. Deze RA-patiënten waren 50 jaar of ouder en hadden ten minste één cardiovasculaire risicofactor (gedefinieerd in het studieprotocol als huidige roker, hoge bloeddruk, HDL-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 ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE, *major adverse cardiovascular events*) en van maligniteiten (met uitzondering van NMSC, *non-melanoma skin cancer*). Het is een eindpunt gedreven studie die ook vereist dat minstens 1.500 patiënten gedurende 3 jaar gevolgd moeten worden. Voor deze co-primaire eindpunten werden de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriteria niet gehaald. De studie kon niet aantonen dat tofacitinib niet-inferieur is aan ("niet slechter is dan") TNF- α -remmers. De resultaten suggereren dat deze risico's verband houden met beide goedgekeurde doseringsregimes (5 mg tweemaal daags, en 10 mg tweemaal daags, een dosering die alleen is goedgekeurd voor CU).

De primaire analyses omvatten, na 3 jaar, 135 proefpersonen met vastgestelde MACE en 164 proefpersonen met vastgestelde maligniteiten (met uitzondering van NMSC). Myocardinfarct was de meest frequent gemelde MACE. De meest frequent gemelde maligniteit (met uitzondering van NMSC) was longkanker. Bij proefpersonen met een hogere prevalentie van bekende risicofactoren voor MACE en maligniteit (bijvoorbeeld hogere leeftijd, roken) werd een hoger aantal voorvallen vastgesteld in alle behandelingsgroepen.

Vastgestelde MACE*

| | Tofacitinib 5 mg 2dd | Tofacitinib 10 mg 2dd** | Tofacitinib doses gecombineerd | TNF- α -remmers |
|--|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Totaal aantal proefpersonen | 1.455 | 1.456 | 2.911 | 1.451 |
| Aantal proefpersonen met eerste voorval in risicoperiode *** (%) | 47 (3,23) | 51 (3,50) | 98 (3,37) | 37 (2,55) |
| Persoonjaren | 5.166,32 | 4.871,96 | 10.038,28 | 5.045,27 |
| IR (95%-BI) (aantal proefpersonen met voorval/100 persoonjaren) | 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) voor tofacitinib vs TNF- α -remmers | 1,24 (0,81; 1,91) | 1,43 (0,94; 2,18) | 1,33 (0,91; 1,94)**** | |

(*) Gebaseerd op Cox proportioneel hazard model

(**) De 10 mg 2dd behandelgroep bevatte patiënten die waren overgezet van 10 mg 2dd naar 5 mg 2dd als gevolg van een aanpassing van het onderzoek in februari 2019.

(***) De risicoperiode liep vanaf de start van de behandeling tot 60 dagen na de laatste dosis.

(****) Het niet-inferioriteit criterium werd niet behaald voor de primaire vergelijking van de gecombineerde tofacitinib doses met TNF- α -remmers, omdat de boven limiet van het 95%-BI (1,94) hoger was dan het van tevoren gespecificeerde niet-inferioriteit criterium van 1,8.

Vastgestelde maligniteiten met uitzondering van NMSC*

| | Tofacitinib 5 mg 2dd | Tofacitinib 10 mg 2dd** | Tofacitinib doses gecombineerd | TNF-α-remmers |
|--|---------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Totaal aantal proefpersonen | 1.455 | 1.456 | 2.911 | 1.451 |
| Aantal proefpersonen met eerste voorval in risicoperiode *** (%) | 62 (4,26) | 60 (4,12) | 122 (4,19) | 42 (2,89) |
| Persoonjaren | 5.491,48 | 5.311,71 | 10.803,19 | 5.482,30 |
| IR (95%-BI) (aantal proefpersonen met voorval/100 persoonjaren) | 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) voor tofacitinib vs TNF- α - remmers | 1,47 (1,00; 2,18) | 1,48 (1,00; 2,19) | 1,48 (1,04; 2,09)**** | |

(*) Gebaseerd op Cox proportioneel hazard model

(**) De 10 mg 2dd behandelgroep bevatte patiënten die waren overgezet van 10 mg 2dd naar 5 mg 2dd als gevolg van een aanpassing van het onderzoek in februari 2019.

(***) De risicoperiode omvatte alle beschikbare opvolgingen los van de toegepaste behandeling.

(****) Het niet-inferioriteit criterium werd niet behaald voor de primaire vergelijking van de gecombineerde tofacitinib doses met TNF- α -remmers, omdat de boven limiet van het 95%-BI (2,09) hoger was dan het van te voren gespecificeerde niet-inferioriteit criterium van 1,8.

Het EMA evalueert momenteel de data van studie A3921133 en de mogelijke gevolgen hiervan voor de productinformatie van tofacitinib. Definitieve conclusies en aanbevelingen worden medegedeeld zodra deze evaluatie is afgerond.

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.

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.

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/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.