

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Brussel, postdatum

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

▼ XELJANZ (tofacitinib): De eerste resultaten van een klinische studie wijzen op een verhoogd risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire events en maligniteiten (met uitzondering van NMSC) bij het gebruik van tofacitinib ten opzichte van TNF-alfa remmers

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), informeert Pfizer Europe MA EEIG u over het volgende:

Samenvatting

- **Preliminare gegevens van een afgeronde klinische studie bij patiënten met reumatoïde artritis (A3921133) suggereren een hoger risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire events (MACE: Major Adverse Cardiovascular Events) en maligniteiten (met uitzondering van niet-melanome huidkanker (NMSC: Non-Melanoma Skin Cancer)) met tofacitinib in vergelijking met patiënten die met een TNF-alfa remmer worden behandeld.**
- **Blijf de baten-risicoverhouding van tofacitinib overwegen wanneer u beslist dit geneesmiddel aan patiënten voor te schrijven of de behandeling voort te zetten. Blijf de aanbevelingen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van tofacitinib volgen.**
- **Adviseer de patiënten dat zij de inname van tofacitinib niet mogen stoppen zonder eerst hun arts of apotheker te raadplegen en met hun arts of apotheker te praten als zij vragen of zorgen hebben.**
- **Verdere evaluatie van de gegevens van de studie A3921133 en van hun mogelijke impact op de SKP en de bijsluiter van tofacitinib door het EMA is momenteel bezig en de definitieve conclusies en aanbevelingen zullen worden meegedeeld zodra de evaluatie is afgerond.**

Algemene informatie over het veiligheidsprobleem

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

- matige tot ernstige 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.

Lange termijn veiligheidsstudie A3921133 bij patiënten met RA

De ORAL surveillance (A3921133) studie is een grote (N=4.362) gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studie om de veiligheid van tofacitinib te evalueren bij twee doses (tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg) versus een tumornecrosefactor-alfa-remmer (TNF-alfa remmers) bij patiënten met RA van 50 jaar of ouder en die ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor hadden (gedefinieerd in het protocol als actieve roker, hypertensie, 'high-density' lipoproteïne [HDL] <40 mg/dl, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten, familieanamnese van premature coronaire hartziekte, extra-articulaire RA ziekte), waarvan sommige ook gekende risicofactoren voor maligniteiten zijn.

De co-primaire eindpunten van deze studie waren bevestigde MACE en bevestigde maligniteiten (met uitzondering van NMSC). De studie is een *event-powered* studie waarvoor ten minste 1.500 patiënten gedurende 3 jaar dienden gevolgd te worden. Voor deze co-primaire eindpunten waren de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriteria niet vervuld en de klinische studie kon niet aantonen dat tofacitinib niet inferieur ("niet slechter dan") is aan TNF-alfa remmers. De resultaten doen vermoeden dat deze risico's geassocieerd zijn met beide goedgekeurde doseringen/dosisschema's (tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg dat alleen voor CU is goedgekeurd).

De primaire analyses omvatten 135 patiënten met bevestigde MACE en 164 patiënten met bevestigde maligniteiten (met uitzondering van NMSC). De vaakst gemelde MACE was myocardinfarct. De vaakst gemelde maligniteit (met uitzondering van NMSC) was longkanker. Bij patiënten met een hogere prevalentie van gekende risicofactoren voor MACE en maligniteit (bijv. hogere leeftijd, roken) werd een hoger voorkomen van events in alle behandelgroepen gezien.

Bevestigde MACE*

	Tofacitinib 5 mg tweemaal daags	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags **	Gecombineerde doses van tofacitinib	TNF-alfa remmers
Totaal aantal patiënten	1455	1456	2911	1451
Aantal patiënten met eerste event in de risicoperiode*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Personenjaren	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
IR (Incidence rate : Incidentie hier uitgedrukt in personenjaren, met	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)

95% betrouwbaarheidsinterval) (95% BI) (aantal patiënten met event /100 personenjaren) HR (Hazard ratio) (95% BI) voor tofacitinib vs TNF-alfa remmers	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****
---	-------------------	-------------------	-----------------------

(*) Gebaseerd op het Cox proportioneel hazard model

(**) De 10 mg tweemaal daags behandelgroep omvat patiënten die van 10 mg tweemaal daags naar 5 mg tweemaal daags zijn overgeschakeld als gevolg van een studiewijziging in februari 2019.

(***) De risicoperiode liep van het begin van de therapie tot 60 dagen na de laatste dosis.

(****) Het non-inferioriteitscriterium werd niet vervuld voor de primaire vergelijking van de gecombineerde doses van tofacitinib met TNF-alfa remmers omdat de bovengrens van het 95% BI het vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriterium van 1,8, d.w.z., 1,94 >1,8, overtrof.

Bevestigde maligniteiten met uitzondering van NMSC*

	Tofacitinib 5 mg tweemaal daags	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags **	Gecombineerde doses van tofacitinib	TNF-alfa remmers
Totaal aantal patiënten	1455	1456	2911	1451
Aantal patiënten met eerste event in de risicoperiode*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Personenjaren	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
IR (Incidence rate : Incidentie hier uitgedrukt in personenjaren, met 95% betrouwbaarheidsinterval) (95% BI) (aantal patiënten met event /100 personenjaren)	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 (Hazard ratio) (95% BI) voor tofacitinib vs TNF-alfa remmers	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(*) Gebaseerd op het Cox proportioneel hazard model

(**) De 10 mg tweemaal daags behandelgroep omvat patiënten die van 10 mg tweemaal daags naar 5 mg tweemaal daags zijn overgeschakeld als gevolg van een studiewijziging in februari 2019.

(***) De risicoperiode omvatte alle beschikbare follow-ups ongeacht de blootstelling van de behandeling.

(****) Het non-inferioriteitscriterium werd niet vervuld voor de eerste vergelijking van de gecombineerde doses van tofacitinib met TNF-alfaremmers omdat de bovengrens van het 95% BI het vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriterium van 1,8, d.w.z., 2,09 >1,8, overtrof.

Verdere evaluatie van de gegevens van studie A3921133 en hun mogelijke impact op de SKP en de bijsluiters van tofacitinib door het EMA is momenteel bezig. De definitieve conclusies en aanbevelingen zullen worden meegedeeld zodra de evaluatie is afgerond.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Xeljanz te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren gele

fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 – 1210Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Xeljanz kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Pfizer NV/SA op het telefoonnummer 02/554 62 11 of per e-mail naar: BEL.AEReporting@pfizer.com.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Vraag voor bijkomende informatie

Voor meer informatie of vragen met betrekking tot het gebruik van Xeljanz verzoeken we u om ons te contacteren:

- Christine Oth (Senior Medical Advisor) - Tel: 02/554 64 25 voor reumatologie
- Kathleen Machiels (Medical Advisor) - Tel: 02/554 62 56 voor gastro-enterologie
- of ons departement van Wetenschappelijke en Medische Informatie via het nummer 02/554 62 11.

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “Bijsluiters en SKP’s (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen”. Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Met de meeste hoogachting,



Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC
Country Medical Director,
Pfizer NV/SA BeLux