



Pfizer Luxembourg SARL
Société à responsabilité limitée
51, Av JF Kennedy
L-1855 Luxembourg – G.D. of Luxembourg

Tel: +352 - 26 11 49 1
Fax: +352 - 26 11 49 49
R.C.S. Lux No. B84.125

Luxembourg, date de la poste

Communication directe aux professionnels de la santé

▼ XELJANZ (tofacitinib): risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes lors de l'utilisation de tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medicines Agency) et la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, au Luxembourg Pfizer souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- **Dans un essai clinique achevé (A3921133) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) âgés d'au moins 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha.**
- **L'essai a démontré également une incidence plus élevée de tumeurs malignes (hormis les cancers cutanés non mélanomateux (CCNM)), en particulier des cancers pulmonaires et des lymphomes, avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha.**
- **Le tofacitinib ne doit être utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans, chez les patients fumeurs actuels ou anciens fumeurs, chez les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de tumeurs malignes que s'il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique appropriée.**
- **Les médecins prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation de XELJANZ, y compris l'infarctus du myocarde, le cancer pulmonaire et le lymphome.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK (Janus kinases) et est indiqué dans le traitement des :

- patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ou de rhumatisme psoriasique (RP) actif ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*).
- patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.

Au mois de mars 2021, une communication directe a été envoyée aux professionnels de la santé les informant des données de l'essai clinique achevé (A3921133) chez des patients atteints de PR âgés d'au moins 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel. Ces données suggèrent un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE : major adverse cardiovascular events) et de tumeurs malignes (hormis les cancers cutanés non mélanomateux (CCNM)) avec le tofacitinib par rapport aux patients traités avec un inhibiteur du TNF alpha.

Suite à la finalisation d'une procédure de révision de ces données par l'EMA, des recommandations ont été adoptées comme spécifié dans le "Résumé" ci-dessus. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice Xeljanz et le matériel éducationnel pour les professionnels de la santé et les patients seront mis à jour en conséquence.

Essai de sécurité à long terme A3921133 chez des patients atteints de PR

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est un essai clinique de grande ampleur (N = 4362) randomisé et contrôlé par un comparateur actif, visant à évaluer la sécurité du tofacitinib à deux doses (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) par rapport à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (inhibiteur du TNF alpha) chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel (définis dans le protocole comme : le tabagisme actif, l'hypertension, un taux de lipoprotéines de haute densité [HDL] <40 mg/dl, le diabète, des antécédents de coronaropathie, des antécédents familiaux de coronaropathie prématurée, une maladie extra-articulaire associée à une PR), dont certains sont également des facteurs de risque connus de malignité.

Les critères d'évaluation co-primaires de cette étude étaient les suivants: MACE avéré et tumeur maligne avérée (hormis des CCNM). L'étude, dont la puissance est basée sur le nombre d'événements, nécessitait également le suivi d'au moins 1500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité prédéfinis n'ont pas été remplis pour ces critères d'évaluation co-primaires, et l'essai clinique n'a pas pu démontrer que le tofacitinib est non inférieur (« pas pire que ») aux inhibiteurs du TNF alpha. Les résultats suggèrent que ces risques sont associés aux deux dosages/schémas posologiques approuvés (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour qui n'est approuvé que pour la RCH).

MACE (y compris infarctus du myocarde)

Un augmentation d'infarctus du myocarde non-fatals a été observée chez les patients traités par le tofacitinib par rapport à un inhibiteur du TNF alpha.

Taux d'incidence et rapport de risque pour MACE et infarctus du myocarde

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^a	Tous les tofacitinib^b	Inhibiteur du TNF
MACE^c				
TI (95% IC) par 100 AP	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
RR (95% IC) vs inhibiteur du TNF	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
IM fatal^c				
TI (95% IC) par 100 AP	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
RR (95% IC) vs inhibiteur du TNF	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
IM non-fatal^c				
TI (95% IC) par 100 AP	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
RR (95% IC) vs inhibiteur du TNF	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Le groupe de traitement tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données de patients qui ont été transférés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

^b Combinaison de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

^c Sur base des événements qui se sont produits pendant le traitement ou endéans les 60 jours après l'arrêt du traitement.

Abréviations: MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, RR = rapport de risque, IC = intervalle de confiance, AP = patient-années, Inf = infinité

Les facteurs prédictifs suivants de l'apparition d'un infarctus du myocarde (fatal et non fatal) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection en amont: âge ≥65 ans, mâle, tabagisme actuel ou passé, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (y compris infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou interventions sur les artères coronaires).

Tumeurs malignes hormis des CCNM (y compris cancer pulmonaire et lymphome)

Une augmentation du nombre de tumeurs malignes (à l'exclusion des CCNM), en particulier le cancer pulmonaire et le lymphome, a été observée chez les patients traités par le tofacitinib par rapport à un inhibiteur du TNF.

Taux d'incidence et rapport de risque pour tumeurs malignes à l'exclusion des CCNM^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF
Tumeurs malignes à l'exclusion des CCNM				
TI (95% IC) par 100 AP	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
RR (95% IC) vs inhibiteur du TNF	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Cancer pulmonaire				
TI (95% IC) par 100 AP	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
RR (95% IC) vs inhibiteur du TNF	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lymphome				
TI (95% IC) par 100 AP	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
RR (95% IC) vs inhibiteur du TNF	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Sur base des événements qui se sont produits pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'essai.

^b Le groupe de traitement tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données de patients qui ont été transférés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

^c Combinaison de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations: CCNM = cancers cutanés non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, RR = rapport de risque, IC = intervalle de confiance, AP = patient-années

Les facteurs prédictifs suivants de l'apparition de tumeurs malignes (à l'exclusion des CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection en amont: âge ≥65 ans et tabagisme actuel ou passé.

Notification d'effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Xeljanz

- Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, par téléphone au +33 3.83.65.60.85, par fax au +33 3 83 65 61 33 ou par e-mail à crpv@chru-nancy.fr ou
- A la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments ; 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link : <https://quichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Xeljanz peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Pfizer par tél. au 02/554 62 11 ou par e-mail à BEL.AEReporting@pfizer.com.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Demande d'informations complémentaires

Pour toute information complémentaire ou questions associées à l'utilisation du Xeljanz, veuillez contacter :

- Christine Oth (Senior Medical Advisor) - Tel: 02/554 64 25 pour la rhumatologie
- Kathleen Machiels (Medical Advisor) - Tel: 02/554 62 56 pour la gastro-entérologie
- ou notre département d'Information Scientifique et Médicale au numéro 02/554 62 11.

Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet www.afmps.be , rubrique « Notices et RCP (résumé de caractéristiques du produit) des médicaments ». Ces textes peuvent également être obtenus sur demande.

Veuillez agréer nos salutations distinguées,



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



Reginald Decraene
Managing Director
Pfizer Luxembourg Sarl