

Luxembourg, date de la poste

## Communication directe aux professionnels de la santé

### ▼ XELJANZ (tofacitinib):

#### **Les premiers résultats d'un essai clinique suggèrent un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes (sauf CCNM) 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

- **Les données préliminaires d'un essai clinique achevé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133) suggèrent un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeurs malignes (sauf les cancers cutanés non mélanomateux (CCNM)) avec le tofacitinib par rapport aux patients traités avec un inhibiteur du TNF alpha.**
- **Continuez à considérer les avantages et les risques du tofacitinib au moment de décider de prescrire ou de poursuivre le traitement chez les patients. Continuez à suivre les recommandations de la notice du tofacitinib.**
- **Informez les patients qu'ils ne doivent pas arrêter de prendre tofacitinib sans avoir préalablement consulté leur professionnel de la santé et leur conseiller d'en parler si ils ont des questions ou des préoccupations.**
- **Une évaluation plus approfondie par l'EMA des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur la notice du tofacitinib est actuellement en cours et les conclusions et recommandations finales seront communiquées dès que l'évaluation sera terminée.**

## Informations complémentaires sur la problématique de sécurité

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK 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.

### Étude de sécurité à long terme A3921133 chez des patients atteints de PR

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est un vaste essai clinique (N = 4362) randomisé contre comparateur actif évaluant la sécurité de 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 d'au moins 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (définis dans le protocole comme : tabagisme actif, hypertension, lipoprotéines de haute densité [HDL] <40 mg/dl, diabète sucré, antécédents de coronaropathie, antécédents familiaux de coronaropathie prématurée, 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 (sauf CCNM). L'étude dont la puissance est événement-dépendante nécessitait également le suivi d'au moins 1500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité pré-spécifiés 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 CU).

Les premières analyses comprenaient 135 patients présentant un MACE avéré et 164 patients présentant des tumeurs malignes avérées (sauf CCNM). Le MACE le plus fréquemment rapporté était l'infarctus du myocarde. La tumeur maligne le plus fréquemment rapportée (sauf CCNM) était le cancer pulmonaire. Chez ces patients ayant une prévalence plus élevée de facteurs de risque connus pour MACE et tumeur maligne (par ex. âge avancé, tabagisme), une fréquence plus élevée d'événements a été observée dans tous les groupes de traitement.

*MACE avéré\**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 fois/jour</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 fois/jour **</b>	<b>Doses combinées de tofacitinib</b>	<b>Inhibiteurs du TNF alpha</b>
Nombre total de patients	1455	1456	2911	1451
Nombre de patients avec premier événement dans la période de risque*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Années-personnes IR (95% IC) (nombre de patients avec événement /100 années-personnes)	5166,32 0,91 (0,67, 1,21)	4871,96 1,05 (0,78, 1,38)	10038,28 0,98 (0,79, 1,19)	5045,27 0,73 (0,52, 1,01)
HR (95% IC) pour tofacitinib vs inhibiteurs du TNF alpha	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

(\*) Basé sur le modèle de risque proportionnel de Cox

(\*\*) Le groupe de traitement à 10 mg 2 fois/jour comporte des patients qui sont passés de 10 mg 2 fois/jour à 5 mg 2 fois/jour à la suite d'une modification de l'étude en février 2019.

(\*\*\*) La période de risque s'étendait du départ de la thérapie à 60 jours après la dernière dose.

(\*\*\*\*) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la première comparaison des doses combinées de tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha car la limite supérieure de l'IC à 95% dépassait le critère de non-infériorité pré-spécifié de 1,8, c'est-à-dire, 1,94 >1,8.

*Tumeurs malignes avérées sauf CCNM\**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 fois/jour</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 fois/jour**</b>	<b>Doses combinées de tofacitinib</b>	<b>Inhibiteurs du TNF alpha</b>
Nombre total de patients	1455	1456	2911	1451
Nombre de patients avec premier événement dans la période de risque*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Années-personnes IR (95% IC) (nombre de patients avec événement /100 années-personnes)	5491,48 1,13 (0,87, 1,45)	5311,71 1,13 (0,86, 1,45)	10803,19 1,13 (0,94, 1,35)	5482,30 0,77 (0,55, 1,04)
HR (95% IC) pour tofacitinib vs inhibiteurs du TNF alpha	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(\*) Basé sur le modèle de risque proportionnel de Cox

(\*\*) Le groupe de traitement à 10 mg 2 fois/jour comporte des patients qui sont passés de 10 mg 2 fois/jour à 5 mg 2 fois/jour à la suite d'une modification de l'étude en février 2019.

(\*\*\*) La période de risque comportait tous les suivis disponibles quelle que soit l'exposition du traitement.

(\*\*\*\*) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la première comparaison des doses combinées de tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha car la limite supérieure de l'IC à 95% dépassait le critère de non-infériorité pré-spécifié de 1,8, c'est-à-dire, 2,09 >1,8.

Une évaluation plus approfondie par l'EMA des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur la notice du tofacitinib est actuellement en cours. Les conclusions et recommandations finales seront communiquées dès que l'évaluation sera terminée.

### 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 / 87, par fax au +33 3 83 65 61 33 ou par e-mail à [crpv@chru-nancy.fr](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Link : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Xeljanz peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Pfizer par tél. au +32 2 554 62 11 ou par e-mail à [BEL.AEReporting@pfizer.com](mailto: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.

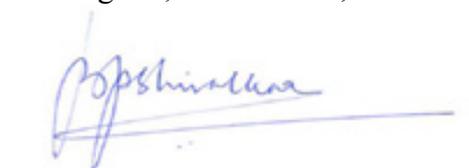
### Demande d'informations complémentaires

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

- Christine Oth (Senior Medical Advisor) - Tel: +32 2 554 64 25 pour la rhumatologie
- Kathleen Machiels (Medical Advisor) - Tel: +32 2 554 62 56 pour la gastro-entérologie
- ou notre département d'Information Scientifique et Médicale au numéro +32 2 554 62 11.

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

Veuillez agréer, cher docteur, nos salutations distinguées



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



Reginald Decraene  
Managing Director  
Pfizer Luxembourg Sarl