



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

07 juillet 2021

▼ XELJANZ (tofacitinib) : AUGMENTATION DU RISQUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES INDÉSIRABLES MAJEURS ET DE TUMEURS MALIGNES AVEC L'UTILISATION DE TOFACITINIB EN COMPARAISON AUX ANTI-TNF-alpha.

Information destinée aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en hépato-gastro-entérologie et en médecine interne.

Madame, Monsieur,

Pfizer Europe MA EEIG, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes :

Résumé

- Dans l'essai clinique terminé (A3921133) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF-alpha.
- L'essai a également montré une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, à l'exclusion du cancer cutané non-mélanome (CCNM), en particulier le cancer du poumon et le lymphome avec le tofacitinib en comparaison aux anti-TNF-alpha.
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et les patients présentant d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé, que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.
- Les prescripteurs doivent discuter avec leurs patients des risques associés à l'utilisation de XELJANZ, notamment l'infarctus du myocarde, le cancer du poumon et le lymphome.

Informations complémentaires

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK, indiqué dans les situations suivantes :

- patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ou de rhumatisme psoriasique (RP) actif modéré à sévère 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.

En mars 2021, une communication écrite a été envoyée aux professionnels de santé, les informant que les données d'un essai clinique terminé (A3921133) chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, suggèrent un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeurs malignes (à

l'exclusion du cancer cutané non mélanome (CCNM)) avec le tofacitinib en comparaison aux patients traités avec un anti-TNF-alpha.

Suite à la finalisation d'une procédure d'évaluation de ces données par l'EMA, des recommandations ont été adoptées comme spécifié dans le "résumé" ci-dessus. L'information produit de Xeljanz (RCP, étiquetage et notice) et les documents de réduction du risque destinés aux professionnels de santé et aux patients seront mis à jour en conséquence.

Patients atteints de PR : Étude de sécurité à long terme A3921133

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une vaste étude (N=4362) randomisée contre comparateur actif évaluant la sécurité du tofacitinib à deux doses (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) par rapport à un anti-TNFα chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (défini dans le protocole comme étant un tabagisme actif, une hypertension artérielle, un taux de lipoprotéines de haute densité [HDL] <40 mg/dL, un diabète, des antécédents de coronaropathie, des antécédents familiaux de coronaropathie précoce, des manifestations extra-articulaires associées à la PR), dont certains sont également des facteurs de risque connus de cancer.

Les co-critères principaux d'évaluation de cette étude étaient la survenue des MACE et des tumeurs malignes (à l'exclusion du CCNM) adjudiquées. Il s'agit d'une étude dont la puissance statistique est événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité présélectionnés n'étaient pas remplis pour ces co-critères principaux d'évaluation et l'essai clinique n'a pas pu démontrer que le tofacitinib est non-inférieur aux anti-TNFα. Les résultats suggèrent que ces risques sont associés aux deux posologies approuvées (5 mg deux fois par jour, et 10 mg deux fois par jour, qui n'est approuvé que pour la RCH).

MACE (incluant l'infarctus du myocarde)

Une augmentation des infarctus du myocarde non fatals a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison aux anti-TNFα.

Taux d'incidence et hazard ratio des MACE et de l'infarctus du myocarde

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^a	Total tofacitinib^b	Anti-TNFα
MACE^c				
IR (IC à 95%) par 100 PA	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 (IC à 95%) vs anti-TNFα	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IDM fatal^c				
IR (IC à 95%) par 100 PA	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 (IC à 95%) vs anti-TNFα	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IDM non-fatal^c				
IR (IC à 95%) par 100 PA	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 (IC à 95%) vs anti-TNFα	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg deux fois par jour au tofacitinib 5 mg deux fois par jour suite à l'amendement de l'étude.

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

^c Basé sur les événements survenus pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant l'arrêt du traitement.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IDM = infarctus du myocarde, TNF = facteur de nécrose tumorale, IR = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infinie

Les facteurs prédictifs suivants de survenue de l'IDM (fatal et non fatal) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective : âge $\geq$ 65 ans, homme, tabagisme actif ou antécédents de tabagisme, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (incluant l'infarctus du myocarde, la coronaropathie, l'angine de poitrine stable ou les procédures de revascularisation coronariennes).

Tumeurs malignes, à l'exclusion du CCNM (incluant le cancer du poumon et le lymphome)

Une augmentation des tumeurs malignes, à l'exclusion du CCNM, en particulier le cancer du poumon et le lymphome a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison aux anti-TNF α .

Taux d'incidence et hazard ratio des tumeurs malignes à l'exclusion du CCNM^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Total tofacitinib^c	Anti-TNFα
Tumeurs malignes à l'exclusion du CCNM				
IR (IC à 95%) par 100 PA	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 (IC à 95%) vs anti-TNF α	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Cancer du poumon				
IR (IC à 95%) par 100 PA	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 (IC à 95%) vs anti-TNF α	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymphome				
IR (IC à 95%) par 100 PA	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 (IC à 95%) vs anti-TNF α	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Basé sur les événements survenus pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant l'arrêt du traitement.

^b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg deux fois par jour au tofacitinib 5 mg deux fois par jour suite à l'amendement de l'étude.

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

Abréviations : CCNM = cancer cutané non-mélanome, TNF = facteur de nécrose tumorale, IR = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

Les facteurs prédictifs suivants de survenue des tumeurs malignes ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective : âge $\geq$ 65 ans, homme, tabagisme actif ou antécédents de tabagisme.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



Pour plus d'informations sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

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

Point de contact

Information médicale de Pfizer au : +33 (0)1 58 07 34 40 ou www.pfizermedicalinformation.fr

Sincères salutations,

Tamas Koncz, MD, MSc, PhD
Chief Medical Officer, Inflammation
and Immunology
Pfizer Inc

Dr Nadir Mammar
Directeur Médical Inflammation et
Immunologie
Pfizer

Franck Le Breguero
Pharmacien Responsable
Pfizer

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant :
<http://ansm.sante.fr>