



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Février 2020

### **XELJANZ (tofacitinib) : augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse et du risque d'infections graves et fatales.**

*Information destinée aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie et en hépato-gastro-entérologie et aux pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), Pfizer souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes.

#### Résumé

- Une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thromboembolique veineuse grave (MTEV), y compris des cas d'embolie pulmonaire (EP), dont certains ont été fatals, et de thrombose veineuse profonde (TVP) est observée chez les patients prenant du tofacitinib.
- Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, quelle que soit l'indication et la posologie.
- L'utilisation de tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) présentant des facteurs de risque de MTEV n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative.
- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.
- Vous devez informer les patients des signes et symptômes de la MTEV avant de débiter un traitement par tofacitinib et leur conseiller de consulter rapidement un médecin si ces symptômes surviennent pendant le traitement.
- Les patients de plus de 65 ans ont un risque accru d'infections graves et de mortalité due aux infections. Par conséquent, le tofacitinib ne doit être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucune alternative appropriée.

#### Informations complémentaires

Le tofacitinib est un anti- JAK et est indiqué dans les situations suivantes :

- patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ou de rhumatisme psoriasique 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 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 mai 2019, à la suite des analyses préliminaires des résultats de l'étude A3921133 (voir ci-dessous), des mesures temporaires concernant l'utilisation du tofacitinib chez les patients présentant des facteurs

de risque de MTEV ont été mises en place et communiquées aux professionnels de santé par écrit. Après la finalisation de la procédure d'évaluation, ces mesures temporaires sont remplacées par des recommandations actualisées, comme indiqué dans le "résumé" ci-dessus.

L'information produit de Xeljanz et le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé et aux patients seront mis à jour en conséquence.

### **Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : Étude de sécurité à long terme A3921133**

Il s'agit d'une étude clinique en ouvert (N = 4 362), en cours, visant à évaluer la sécurité cardiovasculaire du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et du tofacitinib 10 mg deux fois par jour, comparativement à un traitement par anti-TNF chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

Prenant en compte les résultats préliminaires de cette étude, les patients qui recevaient tofacitinib 10 mg deux fois par jour ont interrompu leur traitement et sont passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal de MTEV et d'une mortalité toutes causes confondues.

#### *Maladie thromboembolique veineuse (EP et TVP)*

Dans une analyse intermédiaire, une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux anti-TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,54 (0,32 - 0,87), de 0,27 (0,12 - 0,52) et de 0,09 (0,02 - 0,26) événements pour 100 patients-années. Le hazard ratio (HR) pour l'EP associée au tofacitinib a été de 5,96 (1,75-20,33) et de 2,99 (0,81-11,06) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour respectivement, comparativement aux anti-TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) de TVP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les anti-TNF ont été respectivement de 0,38 (0,20 - 0,67), de 0,30 (0,14 - 0,55) et de 0,18 (0,07 - 0,39) événements pour 100 patients-années. L'HR de la TVP avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été de 2,13 (0,80-5,69) et de 1,66 (0,60-4,57) avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, comparativement aux anti-TNF.

Dans une analyse de sous-groupe chez des patients présentant des facteurs de risque de MTEV dans l'étude A3921133, le risque d'EP était encore plus élevé. Comparativement aux anti-TNF, le HR pour l'EP était de 9,14 (2,11-39,56) et de 3,92 (0,83-18,48) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

#### *Mortalité*

Dans une autre analyse intermédiaire de cette étude, une augmentation de la mortalité dans les 28 jours suivant la dernière administration a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) ont été de 0,89 (0,59 - 1,29) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, de 0,57 (0,34 - 0,89) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 0,27 (0,12 - 0,51) pour les anti-TNF ; avec un HR (IC à 95 %) de 3,28 (1,55 - 6,95) pour le 10 mg deux fois par jour et de 2,11 (0,96 - 4,67) pour le 5 mg deux fois par jour, comparativement aux inhibiteurs du TNF. La mortalité a été principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.

En ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire dans les 28 jours suivant la dernière administration, les taux d'incidence (IC à 95 %) pour 100 patients-années étaient de 0,45 (0,24-0,75) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, de 0,24 (0,10-0,47) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 0,21 (0,08-0,43) pour les inhibiteurs du TNF ; avec un risque relatif (RR) (IC à 95 %) de 2,12 (0,80-6,20) pour le 10 mg deux fois par jour et de 1,14 (0,36-3,70) pour le 5 mg deux fois par jour, comparativement aux anti-TNF.

Pour les infections fatales survenues dans les 28 jours suivant la dernière administration, les taux de mortalité pour 100 patients-années étaient de 0,22 (0,09-0,46), de 0,18 (0,07-0,39) et de 0,06 (0,01-0,22) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le 5 mg deux fois par jour, et les inhibiteurs du TNF, respectivement, avec un RR de 3,70 (0,71 - 36,5) pour le 10 mg deux fois par jour et de 3,00 (0,54 - 30,4) pour le 5 mg deux fois par jour, comparativement aux anti-TNF.

#### *Infections graves*

Pour les infections graves non fatales, les taux d'incidence pour 100 patients-années étaient de 3,51 (2,93 - 4,16), de 3,35 (2,78 - 4,01) et de 2,79 (2,28 - 3,39) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le 5 mg deux fois par jour et les anti-TNF, respectivement. Dans cette étude, qui portait sur des patients âgés de plus de 50 ans présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, le risque d'infections graves et d'infections fatales était encore plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans, comparativement aux patients plus jeunes.

#### Patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) et maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Dans une étude d'extension en cours dans la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV.

#### **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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).



Pour plus d'informations sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://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.pfizer.fr/contact](http://www.pfizer.fr/contact)

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de Xeljanz au lien suivant : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_fr.pdf)

Sincères salutations,

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>