

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

Bruxelles, date de la poste

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS
Communication directe aux professionnels de la santé

▼ **XELJANZ (tofacitinib) :**

**Augmentation du risque de maladie thrombo-embolique veineuse et
du risque d'infections graves et fatales**

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medicines Agency) et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), Pfizer souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- **Une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-embolique 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 du 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 connus de MTEV n'est pas recommandée, à moins que d'autres traitements appropriés ne soient pas disponibles.**
- **Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour ne peut pas être dépassée.**
- **Il y a lieu d'informer les patients des signes et symptômes de la MTEV avant de débiter un traitement par tofacitinib et de leur recommander de consulter rapidement un médecin s'ils développent ces symptômes 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 devrait être envisagé chez ces patients que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Le tofacitinib est un inhibiteur de la JAK et il est indiqué dans le traitement des :

- patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère ou de rhumatisme psoriasique 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 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 la santé par écrit. Après la finalisation d'une procédure formelle de réévaluation, ces mesures temporaires sont remplacées par des recommandations actualisées, comme indiqué dans le « résumé » ci-dessus.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Xeljanz ainsi que le matériel éducationnel destiné aux professionnels de la santé et aux patients seront mis à jour en conséquence.

Étude de sécurité à long terme A3921133 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

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 inhibiteur du TNF chez des patients de 50 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

Après les résultats préliminaires de l'étude, le traitement expérimental par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu, et les patients sont passés au tofacitinib 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal de MTEV et de mortalité toutes causes confondues.

Maladie thrombo-embolique 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 inhibiteurs du 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 étaient respectivement de 0,54 (0,32 - 0,87), de 0,27 (0,12 - 0,52) et de 0,09 (0,02 - 0,26) patients présentant des événements par 100 patient-années. Le hazard ratio (HR) de l'EP avec le tofacitinib était 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. 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 inhibiteurs du 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) patients présentant des événements pour 100 patient-années. Le HR de la TVP était de 2,13 (0,80 - 5,69) avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 1,66 (0,60 - 4,57) avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, comparé aux inhibiteurs du 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 avait encore augmenté. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le HR de l'EP était de 9,14 (2,11 - 39,56) et de 3,92 (0,83 - 18,48) avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

Mortalité

Dans une analyse intermédiaire de l'étude A3921133, une augmentation de la mortalité dans les 28 jours suivant le dernier traitement a été observée chez les patients traités par tofacitinib par comparaison aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) étaient 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 inhibiteurs du 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 était principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.

En ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire dans les 28 jours suivant le dernier traitement, les taux d'incidence (IC à 95 %) par 100 patient-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 rapport du taux d'incidence (RTI) (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 inhibiteurs du TNF.

Pour les infections mortelles survenues dans les 28 jours suivant le dernier traitement, les taux de mortalité pour 100 patient-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 tofacitinib 5 mg deux fois par jour, et les inhibiteurs du TNF, respectivement, avec un RTI de 3,70 (0,71 – 36,5) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 3,00 (0,54 – 30,4) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Infections graves

Pour les infections graves non mortelles, les taux d'incidence pour 100 patient-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 tofacitinib 5 mg deux fois par jour, et les inhibiteurs du TNF, respectivement. Dans cette étude, qui portait sur des patients âgés de plus de 50 ans et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, le risque d'infections graves et d'infections mortelles était encore plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans, comparativement aux patients plus jeunes.

Patient atteint de rectocolite hémorragique (RCH) et de MTEV

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

Notification d'effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Xeljanz ▼ à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@afmps.be.

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
- Lien Van Eyck (Medical Advisor) - Tel: 02/554 66 55 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 de Xeljanz 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, cher docteur, nos salutations distinguées,



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