



Zurich, le 15.09.2021

Informations importantes concernant XELJANZ® (tofacitinib)

Risque accru d'évènements cardiovasculaires indésirables graves et de tumeurs malignes lors de l'utilisation du tofacitinib comparé aux inhibiteurs du TNF-alpha

Mesdames, Messieurs,

En accord avec Swissmedic, Pfizer tient à vous informer de ce qui suit:

Résumé

- **Dans un essai clinique clôturé (A3921133) mené 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 incidence accrue des infarctus du myocarde a été observée sous tofacitinib en comparaison des inhibiteurs du TNF-alpha.**
- **L'étude a également montré une incidence accrue des tumeurs malignes, à l'exception d'un cancer cutané non mélanocytaire (NMSC), en particulier des cancers du poumon et des lymphomes, sous tofacitinib en comparaison des inhibiteurs du TNF-alpha.**
- **Le tofacitinib ne doit être utilisé que s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients suivants:**
 - **patients âgés de plus de 65 ans**
 - **patients qui fument actuellement ou ont fumé par le passé**
 - **patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire**
 - **patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer**
- **Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation du tofacitinib, y compris le risque d'infarctus du myocarde, de cancer du poumon et de lymphome.**

Informations générales

Le tofacitinib est un inhibiteur des JAK indiqué dans le traitement

- des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée à sévère ou d'arthrite psoriasique (APs) active ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux.
- des patients adultes atteints de colite ulcéreuse (CU) active modérée à sévère ayant présenté une réponse insuffisante ou qui ne répondent plus ou sont intolérants à un traitement conventionnel ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFi).

En juin 2021, une communication écrite a été envoyée aux professionnels de santé, les informant que les données d'un essai clinique clôturé (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 [NMSC]) avec le tofacitinib en comparaison des patients traités par un TNFi.

Suite à la finalisation d'une procédure de contrôle de ces données par Swissmedic, des recommandations ont été adoptées comme spécifié dans le «résumé» ci-dessus. L'information professionnelle du tofacitinib et les documents informatifs destinés aux professionnels de santé et aux patients seront mis à jour en conséquence.

Étude de sécurité à long terme chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) était une vaste étude clinique (N=4'362) randomisée, contrôlée contre comparateur actif, évaluant la sécurité (étude PASS) du tofacitinib à deux posologies (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) comparé à des TNFi chez les 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 un tabagisme actif, une hypertension artérielle, un taux de lipoprotéines de haute densité [HDL] <40 mg/dl, un diabète sucré, 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 malignité.

Les co-critères principaux d'évaluation de cette étude étaient la survenue des MACE et des tumeurs malignes (à l'exclusion du NMSC) reconnues. Il s'agissait d'une étude événement-dépendante qui prévoyait également le suivi d'au moins 1'500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité prédéterminés n'ont pas été remplis en ce qui concerne ces co-critères d'évaluation principaux et l'étude n'a pas été en mesure de démontrer que le tofacitinib est non-inférieur aux TNFi («pas moins bon que les TNFi»). Les résultats suggèrent que ces risques sont associés aux deux posologies/schémas posologiques approuvés (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour, cette dernière étant approuvée uniquement pour la CU).

MACE (y compris infarctus du myocarde [IDM])

Une augmentation des infarctus du myocarde non fatals a été observée chez les patients traités par tofacitinib en comparaison des inhibiteurs du TNF-alpha.

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

	Tofacitinib à raison de 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour^a	Tofacitinib aux deux doses^b	Inhibiteurs du TNF-alpha
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 TNFi	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 TNFi	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 TNFi	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 en raison de 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 ≥65 ans, homme, tabagisme actif ou antécédents de tabagisme, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (incluant l'infarctus du myocarde, la coronaropathie, l'angor stable ou les procédures de revascularisation coronariennes).

Tumeurs malignes, à l'exclusion du NMSC (y compris le cancer du poumon et les lymphomes)

Une augmentation des tumeurs malignes (à l'exclusion du NMSC), en particulier du cancer du poumon et des lymphomes, a été observée chez les patients traités par tofacitinib en comparaison des TNFi.

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

	Tofacitinib à raison de 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour^b	Tofacitinib aux deux doses^c	Inhibiteurs du TNF-alpha
Tumeurs malignes à l'exclusion du NMSC				
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 TNFi	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 TNFi	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 TNFi	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 après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude.

^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 en raison de 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: NMSC = 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 sauf NMSC ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective: âge ≥65 ans, tabagisme actif ou antécédents de tabagisme.

Recommandations pour les professionnels de santé

L'information professionnelle suisse du tofacitinib a été actualisée. Le tofacitinib ne doit être utilisé que s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients suivants:

- patients âgés de plus de 65 ans
- patients qui fument actuellement ou ont fumé par le passé
- patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire
- patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer (p. ex. affection maligne actuelle ou antécédents de telles affections, à l'exception d'un cancer cutané non mélanocytaire [NMSC] traité avec succès).

Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation du tofacitinib, y compris le risque d'infarctus du myocarde, de cancer du poumon et de lymphome.

Les informations actualisées concernant ce médicament sont publiées sur le site

www.swissmedicinfo.ch.

Annnonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament

Pour annoncer des effets indésirables (EI) suspectés d'un médicament, Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce du Système de vigilance électronique (*Electronic Vigilance System*, ELViS) développé à cet effet. Vous trouverez toutes les informations nécessaires sur le site www.swissmedic.ch.

Coordonnées

Si vous avez d'autres questions ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires, veuillez-vous adresser à Pfizer Medical Information en composant le n° de tél.: +41 43 495 71 11 ou en adressant un courriel à medical.information@pfizer.com.

Annexes

Pour de plus amples informations, veuillez-vous reporter à l'information professionnelle de XELJANZ® disponible à l'adresse www.swissmedicininfo.ch.

Avec nos salutations les meilleures,

Dr. med. Rahel Troxler Saxer
Medical Director
Pfizer AG

Dominique Haiden
Deputy Head Regulatory Affairs
Pfizer AG