

Le 04 juin 2019

Information importante concernant XELJANZ (tofacitinib): restriction de l'utilisation de la posologie de 10 mg deux fois par jour chez les patients présentant un risque élevé d'embolie pulmonaire

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, Pfizer souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes:

Les bénéfices et les risques de Xeljanz (tofacitinib) sont en cours de réévaluation par les autorités de contrôle des médicaments sur le plan international dans toutes les indications autorisées, à la suite de résultats issus de l'étude clinique en cours A3921133 montrant une augmentation du risque d'embolie pulmonaire (EP) avec tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour. Les mesures suivantes ont été convenues, et ce jusqu'à la fin de cette réévaluation:

Résumé et recommandations à l'attention des professionnels de la santé

- Tofacitinib 10 mg deux fois par jour est contre-indiqué chez les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants:
 - Utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif
 - Insuffisance cardiaque
 - Antécédent thromboembolique veineux, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
 - Trouble de la coagulation héréditaire
 - Tumeur maligne
 - Patients devant subir une chirurgie majeure
- Les facteurs de risque supplémentaires qui devraient être pris en compte pour déterminer le risque d'embolie pulmonaire du patient sont l'âge, l'obésité, le tabagisme et l'immobilisation.
- Les patients en cours de traitement à la posologie de 10 mg deux fois par jour et présentant un risque important d'embolie pulmonaire doivent passer à une posologie inférieure de 5 mg deux fois par jour, ou à une méthode de traitement alternative.
- Les patients recevant tofacitinib, quelle que soit l'indication, doivent être surveillés pour déceler les signes et les symptômes d'embolie pulmonaire et il doit leur être conseillé de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent de tels signes ou symptômes.

Informations contextuelles

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ou de l'arthrite psoriasique active chez les patients adultes. La posologie recommandée est de 5 mg deux fois par jour dans les deux indications, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pouvant également recevoir 10 mg deux fois par jour en fonction de la réponse clinique. Veuillez vous référer à la rubrique «Posologie/Mode d'emploi» de l'information professionnelle relative au médicament pour une information complète sur la posologie et l'utilisation du médicament.

Conformément à l'art. 71a de l'ordonnance sur l'assurance maladie, certains patients peuvent également recevoir du tofacitinib pour le traitement d'indications gastro-entérologiques non-approuvées, y compris la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn. Dans des études de phase 3 sur le tofacitinib en cas de rectocolite hémorragique, 10 mg deux fois par jour ont été administrés en traitement inducteur sur une durée de 8-16 semaines, suivies d'un traitement d'entretien de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour.



L'étude A3921133 est un essai clinique ouvert visant à évaluer la sécurité d'emploi de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour comparativement à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNFi) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'étude a été demandée par des agences réglementaires et visait à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires associés au tofacitinib chez les patients de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, par exemple, tabagisme actif, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, antécédents d'infarctus, antécédents familiaux de maladie coronarienne, manifestations extra-articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde. La malignité est également un co-critère d'évaluation principal. Tous les patients inclus dans l'étude recevaient un traitement de fond à une dose stable de méthotrexate.

Sur la base de l'examen préliminaire des données de l'étude A3921133, l'incidence globale d'embolie pulmonaire par patient-années dans le groupe recevant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour a été rapportée comme six fois plus élevée que dans le groupe contrôle inhibiteur du TNF et environ trois fois plus élevée que celle observée dans les autres études du programme tofacitinib. De plus, la mortalité toutes causes dans le groupe recevant 10 mg deux fois par jour était plus élevée que dans le groupe recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour et dans le groupe recevant un inhibiteur du TNF.

Les résultats préliminaires de l'étude ont montré qu'il y avait 19 cas d'embolie pulmonaire sur 3884 patient-années dans le groupe recevant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour contre 3 cas sur 3982 dans le groupe contrôle recevant un inhibiteur de TNF. Par ailleurs, 45 décès toutes causes ont été observés sur 3884 patient-années dans le groupe recevant 10 mg deux fois par jour contre 25 cas sur 3982 patient-années dans le groupe contrôle inhibiteur du TNF.

Comme proposé par le Data Safety Monitoring Board et approuvé par les agences réglementaires, le titulaire de l'autorisation a adapté l'étude A3921133 en conséquence, de sorte que les patients qui recevaient tofacitinib 10 mg deux fois par jour reçoivent désormais une posologie de tofacitinib 5 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude.

D'autres évaluations des données de l'étude A3921133, et leurs impacts potentiels sur les informations relatives au tofacitinib dans toutes ses indications actuellement approuvées, sont actuellement en cours de réalisation.

Il est une nouvelle fois signalé aux médecins prescripteurs de respecter la posologie autorisée de 5 mg deux fois par jour pour le traitement de l'arthrite psoriasique active. Les patients recevant tofacitinib, quelle que soit le domaine d'indication, doivent être surveillés afin de déceler les signes et les symptômes d'embolie pulmonaire et il doit leur être conseillé de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent de tels signes ou symptômes (par ex. toux, fréquence cardiaque au repos supérieure à 100/min (tachycardie), fréquence respiratoire élevée (tachypnée) avec détresse respiratoire, crachats de sang, troubles du rythme cardiaque, œdème unilatéral et douleurs dans une jambe, douleurs thoraciques, anxiété et agitation, toux et/ou toux avec émission de sang, crépitations lors de la respiration, accès de sudation, vertiges ou perte de connaissance).

Annonce des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser l'Électronique Vigilance System (EIViS), l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous www.swissmedic.ch.

Contact

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, veuillez vous adresser directement au service Pfizer Medical Information par téléphone au +41 43 495 71 11 ou par courrier électronique à l'adresse EUMedinfo@pfizer.com



Annexes

Pour des informations plus détaillées, vous pouvez aussi vous référer à l'information professionnelle de Xeljanz disponible à l'adresse www.swissmedicinfo.ch

Avec nos salutations les meilleures

Dr. méd. Rahel Troxler Saxer
Medical Director
Pfizer AG

Vanessa Kermer
Head Regulatory Affairs
Pfizer AG