

Zurich, juin 2021

Informations de sécurité importantes au sujet de XELJANZ® (tofacitinib)

Les résultats préliminaires d'un essai clinique suggèrent un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables graves et de tumeurs malignes (à l'exclusion des NMSC) 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

- Les données préliminaires issues d'un essai clinique clôturé, mené chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133) suggèrent un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables graves (MACE) et de tumeurs malignes (à l'exception des cancers cutanés non mélanocytaires [NMSC]) sous traitement par le tofacitinib par rapport aux patients traités par un inhibiteur du TNF-alpha.
- Lorsque vous devez décider s'il convient de prescrire le tofacitinib à vos patients ou de poursuivre un traitement en cours, vous devez évaluer régulièrement la balance bénéfice-risque d'une utilisation du tofacitinib. Continuez de suivre les recommandations figurant dans l'information sur le médicament.
- Veuillez faire savoir aux patients qu'ils ne doivent pas arrêter la prise du tofacitinib sans consulter leur médecin au préalable et qu'ils doivent s'adresser à ce dernier pour toute question ou préoccupation.
- Une évaluation plus approfondie des données de l'étude A3921133 ainsi que de leur pertinence potentielle dans l'information sur le médicament est actuellement menée par Swissmedic et d'autres autorités de surveillance. Les conclusions et recommandations définitives seront annoncées après la clôture de cette évaluation.

Des avis similaires ont été envoyés par la FDA américaine le 4 février 2021 et par l'EMA le 24 mars 2021 aux médecins prescripteurs des Etats-Unis et de l'UE respectivement.

Informations générales

Le tofacitinib est un inhibiteur des JAK indiqué dans le traitement

- de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ou de l'arthrite psoriasique (APs) active chez les patients adultes 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 TNF-alpha (TNFi).

Etude de suivi de la sécurité à long terme A3921133 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une vaste étude clinique (n = 4362) 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 un 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 critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la survenue de MACE reconnus et de tumeurs malignes reconnues (à l'exclusion de NMSC). Il s'agit d'une étude événement-dépendante qui nécessite également le suivi d'au moins 1500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité prédéterminés n'ont pas été remplis en ce qui concerne ces 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 efficace que les TNFi»). 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, cette dernière étant approuvée uniquement pour la prise en charge de la colite ulcéreuse).

Les analyses principales incluaient les données de 135 patients présentant des événements cardiovasculaires indésirables graves (MACE) reconnus et de 164 patients présentant des tumeurs malignes reconnues (à l'exclusion de NMSC). Les MACE les plus fréquemment rapportés étaient des infarctus du myocarde. Les cas de malignité les plus fréquemment rapportés (à l'exclusion de NMSC) étaient des cancers du poumon. Davantage d'événements ont été observés dans tous les groupes de traitement chez les patients présentant une prévalence accrue de facteurs de

risque connus de MACE et de malignité (par ex. âge avancé, tabagisme).

Swissmedic et d'autres autorités réglementaires procèdent actuellement à une évaluation plus approfondie des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur l'infor-

mation du médicament relative au tofacitinib. Les conclusions et les recommandations définitives seront communiquées dès que cette évaluation sera clôturée. Les informations actualisées concernant ce médicament sont publiées sur le site www.swissmedicinfo.ch

MACE* reconnus

	Tofacitinib à raison de 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour**	Tofacitinib aux deux doses	Inhibiteurs du TNF-alpha
Nombre total de patients	1455	1456	2911	1451
Nombre de patients présentant un premier événement pendant la période de risque*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Patients-années	5 166,32	4 871,96	10 038,28	5 045,27
IR (IC à 95%) (nombre de patients présentant des événements/100 patients-années)	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%) pour le tofacitinib vs inhibiteurs du TNF-alpha	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Sur la base du modèle à risques proportionnels de Cox.

(**) Le groupe de traitement par 10 mg deux fois par jour comprend les patients qui sont passés de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour à la suite de l'amendement de l'étude en février 2019.

(***) La période de risque s'étend du début du traitement jusqu'à 60 jours après l'administration de la dernière dose.

(****) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib à un anti-TNF-alpha puisque la limite supérieure de l'IC à 95% dépassait le seuil de non-infériorité prédéfini de 1,8, c'est-à-dire: $1,94 > 1,8$.

HR = Hazard Ratio, IR = taux d'incidence (Incidence Rate), IC = intervalle de confiance, TNF = facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor).

Malignités reconnues, à l'exclusion du NMSC*

	Tofacitinib à raison de 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour**	Tofacitinib aux deux doses	Inhibiteurs du TNF-alpha
Nombre total de patients	1455	1456	2911	1451
Nombre de patients présentant un premier événement pendant la période de risque*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Patients-années	5 491,48	5 311,71	10 803,19	5 482,30
IR (IC à 95%) (nombre de patients présentant des événements/100 patients-années)	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%) pour le tofacitinib vs inhibiteurs du TNF-alpha	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(*) Sur la base du modèle à risques proportionnels de Cox.

(**) Le groupe de traitement par 10 mg deux fois par jour comprend les patients qui sont passés de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour à la suite de l'amendement de l'étude en février 2019.

(***) La période de risque comprenait tout le suivi disponible, quelle que soit l'exposition au principe actif.

(****) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib à un anti-TNF-alpha puisque la limite supérieure de l'IC à 95% dépassait le seuil de non-infériorité prédéfini de 1,8, c'est-à-dire: $2,09 > 1,8$.

HR = Hazard Ratio, IR = Taux d'incidence (Incidence Rate), IC = Intervalle de confiance, TNF = facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor).

Recommandations pour les professionnels de santé

Lorsqu'ils décident de prescrire le médicament ou de poursuivre le traitement, les médecins prescripteurs doivent évaluer la balance bénéfice-risque du tofacitinib et conseiller les patients sur les risques et les bénéfices de ce médicament. Conseillez à vos patients de ne pas arrêter la prise du tofacitinib sans consulter leur médecin au préalable et de le contacter en cas de questions ou de préoccupations. Les médecins prescripteurs doivent continuer de suivre les recommandations figurant dans l'information professionnelle suisse du tofacitinib.

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 numéro de téléphone +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 sur le médicament de XELJANZ® disponible sur le site <http://www.swissmedicinfo.ch>

Avec nos salutations les meilleures,

Dr méd. Rahel Troxler Saxer
Medical Director

Dominique Haiden
Deputy Head Regulatory Affairs

Pfizer SA

Schärenmoosstrasse 99
8052 Zurich