



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

24 mars 2021

**▼XELJANZ (tofacitinib) : LES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES D'UN ESSAI CLINIQUE INDIQUENT UNE AUGMENTATION DU RISQUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES INDÉSIRABLES MAJEURS ET DE TUMEURS MALIGNES (À L'EXCLUSION DU CANCER CUTANÉ NON-MÉLANOME) AVEC TOFACITINIB EN COMPARAISON AUX ANTI-TNF-alpha.**

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

Madame, Monsieur,

Pfizer Europe MA EEIG, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes :

### Résumé

- Les données préliminaires d'un essai clinique terminé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133) suggèrent un risque plus élevé des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer cutané non mélanome (CCNM)) avec le tofacitinib en comparaison aux patients traités avec un anti-TNF-alpha.
- Veuillez continuer à tenir compte des bénéfices et des risques du tofacitinib lorsque vous décidez de prescrire ce médicament ou de le maintenir pour les patients. Veuillez continuer à suivre les recommandations de l'information produit (RCP, étiquetage et notice) du tofacitinib.
- Veuillez conseiller aux patients de ne pas arrêter tofacitinib sans avoir consulté au préalable leur médecin et de s'adresser à ce dernier s'ils ont des questions ou des préoccupations.
- L'évaluation des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur l'information produit du tofacitinib est actuellement en cours par l'EMA, et les conclusions ainsi que les recommandations seront communiquées dès que cette évaluation sera complétée.

### Informations complémentaires

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK et est indiqué dans les situations suivantes :

- patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ou de rhumatisme psoriasique (RP) 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 (RCH) 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.

### Patients atteints de PR : Étude de sécurité à long terme A3921133

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une vaste étude (N=4362) randomisée contre comparateur actif évaluant la sécurité de tofacitinib à deux doses (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) par rapport à un anti-TNF $\alpha$  chez des sujets atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (défini dans le protocole comme étant 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 CCNM) adjudiquées. Il s'agit d'une étude dont la puissance statistique est événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité présélectionnés n'étaient pas remplis pour ces co-critères principaux d'évaluation et l'essai clinique n'a pas pu démontrer que le tofacitinib est non-inférieur aux anti-TNF $\alpha$ . 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, qui n'est approuvé que pour la RCH).

Les analyses principales incluaient 135 sujets présentant des MACE et 164 sujets présentant des tumeurs malignes (à l'exclusion des CCNM). L'infarctus du myocarde est l'événement le plus fréquemment rapporté des MACE. La tumeur maligne la plus fréquemment rapportée (à l'exclusion des CCNM) est le cancer du poumon. Chez les sujets présentant une prévalence plus élevée de facteurs de risque connus de MACE et de malignité (par exemple, âge plus avancé, tabagisme), une survenue plus importante d'événements a été observée dans tous les groupes de traitement.

#### MACE adjudiqués\*

	<b>Tofacitinib 5 mg deux fois par jour</b>	<b>Tofacitinib 10 mg deux fois par jour **</b>	<b>Tofacitinib doses combinées</b>	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>
Nombre total de sujets	1455	1456	2911	1451
Nombre de sujets présentant un premier événement pendant la période à risque*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Patients-années	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
IR (IC à 95%) (nombre de sujets avec 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 tofacitinib vs anti-TNF $\alpha$	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(\*) Basé sur le modèle de risque proportionnel de Cox

(\*\*) Le groupe de traitement à 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 suite à l'amendement de l'étude en février 2019.

(\*\*\*) La période à risque va du début du traitement jusqu'à 60 jours après 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.

*Tumeurs malignes à l'exclusion du CCNM adjudiquées\**

	<b>Tofacitinib 5 mg deux fois par jour</b>	<b>Tofacitinib 10 mg deux fois par jour **</b>	<b>Tofacitinib doses combinées</b>	<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>
Nombre total de sujets	1455	1456	2911	1451
Nombre de sujets présentant un premier évènement pendant la période à risque*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Patients-années	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
IR (IC à 95%) (nombre de sujets avec évènements/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 tofacitinib vs anti-TNF $\alpha$	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(\*) Basé sur le modèle de risqué proportionnel de Cox

(\*\*) Le groupe de traitement à 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 suite à l'amendement de l'étude en février 2019.

(\*\*\*) La période à risque comprenait tout le suivi disponible, quelle que soit l'exposition au traitement.

(\*\*\*\*) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la comparaison primaire 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.

L'évaluation des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur l'information produit du tofacitinib est actuellement en cours par l'EMA. Les conclusions et les recommandations définitives seront communiquées dès que cette évaluation sera complétée.

#### **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.pfizermedicalinformation.fr](http://www.pfizermedicalinformation.fr)

Sincères salutations,

MAMMAR Nadir

Franck Le Breguero

Tamas Koncz, MD, MSc, PhD  
Chief Medical Officer, Inflammation  
and Immunology  
Pfizer Inc

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>