



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 mars 2023  
EMA/142279/2023

## L'EMA confirme les mesures visant à réduire au minimum le risque d'effets indésirables graves avec les inhibiteurs de Janus kinase pour les troubles inflammatoires chroniques.

Le 23 janvier 2023, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a approuvé les mesures recommandées par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables graves avec les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) utilisés dans le traitement de plusieurs troubles inflammatoires chroniques. Ces effets indésirables incluent des maladies cardiovasculaires, des caillots sanguins, le cancer et des infections graves.

Ces médicaments ne doivent être utilisés chez les patients suivants qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées: les patients âgés d'au moins 65 ans, ceux présentant un risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs (tels que crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral), ceux qui fument ou ont fumé pendant longtemps par le passé et ceux qui présentent un risque accru de cancer.

Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines profondes (thromboembolie veineuse, TEV) autres que ceux énumérés ci-dessus. En outre, les doses doivent, dans la mesure du possible, être réduites chez les groupes de patients présentant un risque de TEV, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs.

Ces recommandations font suite à un examen des données disponibles, notamment les résultats finaux d'un essai clinique<sup>1</sup> de l'inhibiteur de JAK Xeljanz (tofacitinib) et aux conclusions préliminaires d'une étude observationnelle portant sur Olumiant. L'examen incluait également les conseils d'un groupe d'experts composé de rhumatologues, de dermatologues, de gastroentérologues et de représentants de patients.

L'examen a confirmé que Xeljanz augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de TEV, d'infections graves et de décès dus à une cause quelconque par rapport aux médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs du TNF-alpha. L'EMA a désormais conclu que ces résultats en matière de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK

---

<sup>1</sup> Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. [Risque cardiovasculaire et de cancer associé au tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde.] *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



dans les troubles inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite axiale, rectocolite hémorragique, dermatite atopique et pelade).

Les informations sur le produit pour les inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques seront mises à jour avec les nouvelles recommandations et mises en garde. De plus, le matériel éducatif destiné aux patients et aux professionnels de santé sera révisé en conséquence.

### **Informations à l'intention des patients**

- Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques se sont avérés augmenter le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs (tels que crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral), de cancer, de caillots sanguins dans les poumons et les veines profondes, d'infections graves et de décès en comparaison avec les inhibiteurs du TNF alpha.
- Ces inhibiteurs de JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq et Jyseleca) sont utilisés pour traiter un ou plusieurs des troubles inflammatoires chroniques suivants: polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite axiale, rectocolite hémorragique, dermatite atopique et pelade.
- Si vous êtes âgé d'au moins 65 ans, que vous présentez un risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs ou de cancer ou si vous fumez ou avez fumé pendant longtemps par le passé, ces médicaments ne doivent vous être prescrits qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées pour vous.
- Si vous présentez certains facteurs de risque, votre médecin peut réduire la dose de votre inhibiteur de JAK ou changer de traitement en fonction de votre trouble inflammatoire et de l'inhibiteur de JAK que vous prenez pour le traiter.
- Si, à un moment quelconque de votre traitement, vous ressentez une douleur thoracique ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou et au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses, des étourdissements soudains, une faiblesse dans les bras et les jambes ou des difficultés à articuler, contactez immédiatement votre médecin.
- Examinez votre peau régulièrement et informez votre médecin si vous constatez des excroissances cutanées.
- Si vous avez des questions sur votre traitement, adressez-vous à votre médecin.

### **Informations à l'intention des professionnels de santé**

- Un examen de l'EMA a révélé que, par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) utilisés pour traiter les troubles inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite axiale, rectocolite hémorragique, dermatite atopique et pelade) sont liés à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM), de thromboembolie veineuse (TEV), de malignité, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues.

- L'examen comprenait les résultats finaux d'un essai clinique ouvert (étude de surveillance ORAL)<sup>2</sup> de l'inhibiteur de JAK Xeljanz (tofacitinib) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire qui ont révélé un risque plus élevé de ces événements avec Xeljanz qu'avec des inhibiteurs du TNF-alpha.
- Les résultats préliminaires d'une étude observationnelle (B023) portant sur un autre inhibiteur de JAK, Olumiant (baricitinib), suggèrent également un risque accru d'ECIM et de TEV chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Olumiant par rapport à ceux traités par inhibiteurs du TNF-alpha.
- L'EMA a conclu que les risques identifiés s'appliquent à tous les inhibiteurs de JAK approuvés pour le traitement des troubles inflammatoires chroniques.
- Ces médicaments (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq et Jyseleca) ne doivent être utilisés que chez les patients suivants si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible: ceux âgés d'au moins 65 ans, ceux qui fument ou ont fumé pendant longtemps, ceux qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, ou ceux qui présentent d'autres facteurs de risque de malignité. Une utilisation prudente est également recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque connus de TEV, autres que ceux énumérés ci-dessus.
- Si des inhibiteurs de JAK sont nécessaires chez les patients présentant ces facteurs de risque, une dose plus faible peut être recommandée, en fonction du médicament, de l'indication et du facteur de risque spécifique.
- Les professionnels de santé doivent discuter des risques associés aux inhibiteurs de JAK avec leurs patients.
- Il est recommandé aux professionnels de santé d'examiner régulièrement leurs patients afin de détecter la présence d'un cancer de la peau, en particulier chez les patients exposés à un risque de ce type de cancer.
- Une lettre sera envoyée à tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire ces médicaments afin de les informer des résultats de l'examen. L'intégralité des recommandations relatives au traitement seront incluses dans le résumé des caractéristiques du produit mis à jour et dans le matériel éducatif relatif aux produits respectifs.

---

### Informations complémentaires concernant les médicaments

Les inhibiteurs de Janus kinase soumis à cet examen sont Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) et Xeljanz (tofacitinib). Ces médicaments sont utilisés pour traiter plusieurs troubles inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite axiale, rectocolite hémorragique, dermatite atopique et pelade). Les substances actives contenues dans ces médicaments agissent en bloquant l'action d'enzymes connues sous le nom de Janus kinases. Ces enzymes jouent un rôle important dans

---

<sup>2</sup> Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. [Risque cardiovasculaire et de cancer associé au tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde.] *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

le processus d'inflammation qui se produit dans ces troubles. En bloquant l'action des enzymes, les médicaments contribuent à réduire l'inflammation et les autres symptômes de ces troubles.

Certains inhibiteurs de JAK (Jakavi et Inrebic) sont utilisés dans le traitement des troubles myéloprolifératifs; l'examen n'a pas inclus ces médicaments. L'examen n'a pas non plus porté sur l'utilisation d'Olumiant dans le traitement à court terme de la COVID-19, qui faisait l'objet d'une [évaluation](#) de l'EMA à l'époque.

### **Informations complémentaires relatives à la procédure**

L'examen des inhibiteurs de JAK dans le traitement des troubles inflammatoires a été entamé à la demande de la Commission européenne (CE) au titre de [l'article 20 du règlement \(CE\) n° 726/2004](#).

L'examen a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, qui a formulé un ensemble de recommandations le 27 octobre 2022. Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. À la suite d'un nouvel examen de sa recommandation d'octobre 2022, le PRAC a publié une mise à jour le 12 janvier 2023 afin d'harmoniser encore les recommandations posologiques pour les médicaments concernés par la procédure. Les recommandations révisées du PRAC ont été transmises au CHMP, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante applicable dans tous les États membres de l'UE le 10 mars 2023.