



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 janvier 2020
EMA/92517/2020

L'EMA confirme que Xeljanz doit être utilisé avec précaution chez les patients à haut risque de thrombose

Le 14 novembre, l'EMA a conclu que Xeljanz (tofacitinib) peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines profondes chez les patients présentant déjà un risque élevé.

Par conséquent, l'Agence recommande que Xeljanz soit utilisé avec précaution chez tous les patients à haut risque de thrombose. En outre, la dose d'entretien de 10 mg deux fois par jour ne doit pas être administrée aux patients atteints de rectocolite hémorragique à haut risque de caillots sanguins, sauf s'il n'y a pas d'alternative de traitement adaptée. Par ailleurs, vu le risque accru d'infections, l'EMA recommande que les patients âgés de plus de 65 ans soient traités par Xeljanz uniquement s'il n'y a pas d'alternative possible.

Ces recommandations font suite à l'évaluation par l'Agence d'une étude en cours (étude A3921133), menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire; elles s'appuient également sur des études antérieures et des consultations avec des experts sur le terrain. L'ensemble des données a indiqué que le risque de caillots sanguins dans les poumons et les veines profondes était supérieur chez les patients prenant Xeljanz, tout particulièrement à la dose de 10 mg deux fois par jour, ainsi que chez les patients traités pendant des périodes prolongées. Les résultats ont également montré une augmentation du risque d'infections graves et mortelles chez les patients de plus de 65 ans.

Ces recommandations, émises par le [comité de sécurité de l'EMA \(PRAC\)](#), ont été approuvées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP). Elles remplacent les mesures temporaires mises en place au début de l'évaluation, en mai 2019. La Commission européenne a émis sa décision approuvant ces modifications le 31 janvier 2020.

Informations à l'intention des patients

- Xeljanz peut augmenter le risque de caillots sanguins chez les patients présentant déjà un risque élevé.
- Si vous êtes traité(e) par Xeljanz, votre médecin évaluera votre risque de caillots sanguins et modifiera votre traitement si nécessaire.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



- Vous pourriez présenter un risque élevé de caillots sanguins dans les poumons et les veines profondes si vous avez eu une crise cardiaque ou si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, du cancer, d'un trouble de la coagulation héréditaire ou avez des antécédents de caillots sanguins.
- Vous pourriez également être exposé(e) à ce risque si vous prenez un contraceptif hormonal combiné ou un traitement hormonal substitutif, si vous allez subir ou avez récemment subi une intervention de chirurgie lourde ou si vous êtes immobilisé(e).
- Pour évaluer les risques, votre médecin tiendra aussi compte de facteurs tels que l'âge, l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30), le diabète, l'hypertension, le tabagisme.
- Si vous présentez un risque élevé ou si vous avez plus de 65 ans, votre médecin pourra vous faire changer de traitement si une alternative adaptée à votre cas est disponible.
- Si vous prenez Xeljanz, vous ne devez pas modifier la posologie ou interrompre votre traitement sans consultation préalable avec votre médecin.
- Consultez immédiatement un médecin si vous constatez un essoufflement soudain ou des difficultés à respirer, une douleur thoracique ou une douleur dans le haut du dos, un gonflement d'un bras ou d'une jambe, une douleur ou une sensibilité dans une jambe, ou bien une rougeur ou une décoloration dans un bras ou une jambe. Il peut s'agir de symptômes résultant de la présence d'un caillot sanguin dans vos poumons ou vos veines.
- Si vous avez une quelconque inquiétude concernant votre médicament, vous devez en discuter avec un professionnel de santé.

Informations à l'intention des professionnels de santé

- Lors d'une évaluation de l'EMA, une augmentation dose-dépendante du risque de thromboembolies veineuses (TEV) graves, y compris d'embolies pulmonaires (EP) qui, dans certains cas, ont été mortelles, ainsi que de thromboses veineuses profondes, a été constatée chez les patients traités par tofacitinib.
- L'évaluation s'est fondée sur les données de l'étude A3921133, une étude clinique en ouvert évaluant la sécurité d'emploi du tofacitinib à 5 mg deux fois par jour et à 10 mg deux fois par jour, comparé à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les participants à l'étude étaient âgés de 50 ans ou plus et présentaient au moins un facteur supplémentaire de risque cardiovasculaire. Suite à la mise à disposition des résultats intermédiaires, le traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et il a été ramené à 5 mg deux fois par jour à cause d'un signal d'EP et de la mortalité toutes causes confondues. L'examen a également tenu compte de données supplémentaires issues d'études antérieures.
- L'examen de l'étude A3921133 a montré que, comparé à un traitement par un inhibiteur du TNF, le tofacitinib à 5 mg administré deux fois par jour multipliait le risque d'EP par un facteur de trois environ et par un facteur de six environ lorsqu'il était administré à la dose de 10 mg deux fois par jour.
- Au total, 17 cas d'EP pour 3 123 patients-années ont été observés avec le tofacitinib à 10 mg administré deux fois par jour et 9 cas d'EP pour 3 317 patients-années avec le tofacitinib à 5 mg administré deux fois par jour, comparé à 3 cas pour 3 319 patients-années avec l'inhibiteur du TNF. En outre, 28 décès toutes causes confondues pour 3 140 patients-années ont été constatés dans le bras tofacitinib à 10 mg deux fois par jour et 19 décès toutes causes confondues pour 3

324 patients-années dans le bras tofacitinib à 5 mg deux fois par jour, comparé à 9 cas pour 3 323 patients-années dans le bras inhibiteur du TNF.

- Par conséquent, le tofacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des risques connus de TEV, quelles que soient l'indication et la posologie. Sont concernés les patients qui ont eu une crise cardiaque par le passé ou qui présentent une insuffisance cardiaque, souffrent d'un cancer, présentent des troubles de la coagulation héréditaires ou des antécédents de thrombose, ainsi que les patients sous contraceptif hormonal combiné ou traitement hormonal substitutif, qui subissent une intervention de chirurgie lourde ou qui sont immobilisés.
- Les autres facteurs de risque à considérer lors de la prescription de tofacitinib incluent l'âge, le diabète, l'obésité (IMC > 30), le tabagisme et l'hypertension.
- Le traitement d'entretien par tofacitinib 10 mg deux fois par jour n'est pas recommandé pour les patients atteints de rectocolite hémorragique présentant un risque connu de TEV, sauf s'il n'y a pas d'alternative de traitement acceptable.
- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, il convient de ne pas dépasser la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour.
- Les patients doivent être informés au sujet des signes et symptômes de la TEV avant de prendre du tofacitinib et il doit leur être recommandé de consulter immédiatement un médecin s'ils développent ces symptômes pendant le traitement.
- Les données disponibles ont également montré que le risque d'infections graves ou mortelles était encore accru davantage chez les patients âgés de plus de 65 ans, comparé aux patients plus jeunes. Le tofacitinib ne doit donc être administré à ces patients que si aucun autre traitement adapté n'est disponible.
- Un courrier a été envoyé à tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire ce médicament afin de les informer des recommandations de traitement mises à jour. Le guide des médecins et la carte d'alerte médicale du patient seront mis à jour pour inclure des informations sur la façon de limiter le risque de thrombose.

Informations complémentaires concernant les médicaments

Xeljanz (tofacitinib) a été autorisé pour la première fois sur le marché de l'UE le 22 mars 2017 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (maladie qui provoque une inflammation des articulations) modérée à sévère chez l'adulte. En 2018, son utilisation a été étendue au traitement du rhumatisme psoriasique (plaques rouges squameuses sur la peau avec inflammation des articulations) et de la rectocolite hémorragique sévère (maladie causant une inflammation et des ulcères de la muqueuse intestinale) chez l'adulte. La substance active de Xeljanz, le tofacitinib, agit en bloquant l'action d'enzymes connues sous le nom de Janus kinases. Ces enzymes jouent un rôle important dans le processus d'inflammation qui se manifeste conjointement avec la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique. En bloquant l'action des enzymes, le tofacitinib contribue à réduire l'inflammation et les autres symptômes de ces maladies.

De plus amples informations sur le médicament sont disponibles sur le [site web de l'EMA](#)

Informations complémentaires sur la procédure

La procédure de réévaluation de Xeljanz a débuté le 15 mai 2019 à la demande de la Commission européenne, au titre de [l'article 20 du règlement \(CE\) n° 726/2004](#).

L'examen a été réalisé par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Il a émis un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont ensuite été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions concernant les médicaments à usage humain, 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 le 31 janvier 2020, applicable dans tous les États membres de l'UE.