

## Questions et réponses

---

# Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Xeljanz (tofacitinib)

## Résultat du réexamen

Le 25 avril 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Xeljanz, destiné au traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La société qui demandait l'autorisation est Pfizer Limited.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et a confirmé la recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 25 juillet 2013.

## Qu'est-ce que Xeljanz?

Xeljanz est un médicament qui contient le principe actif tofacitinib. Il devait se présenter sous la forme de comprimés (5 mg).

## Dans quel cas Xeljanz devait-il être utilisé?

Xeljanz devait être utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (une maladie du système immunitaire qui provoque des lésions et une inflammation dans les articulations). Il devait être utilisé chez les patients chez lesquels un traitement par au moins un autre médicament connu sous le nom de médicament biologique antirhumatismaux modificateur de la maladie (DMARD biologiques)<sup>1</sup> avait échoué, soit parce que les patients ne pouvaient pas tolérer le traitement à cause d'effets indésirables, soit parce qu'ils ne répondaient pas suffisamment au traitement.

## Comment Xeljanz doit-il agir?

Le principe actif de Xeljanz, le tofacitinib, est un immunosuppresseur (un médicament qui réduit l'activité du système immunitaire), qui agit en bloquant l'action d'enzymes appelées Janus kinases. Ces enzymes jouent un rôle important dans le processus d'inflammation et d'apparition des lésions dans les articulations caractérisant la polyarthrite rhumatoïde. En bloquant les enzymes, le tofacitinib est censé diminuer l'inflammation et les autres symptômes de la maladie.

---

<sup>1</sup> Les médicaments DMARD biologiques sont des médicaments qui ciblent des protéines spécifiques du système immunitaire. Ils sont produits par une méthode appelée «technique de l'**ADN recombinant**»: ils sont fabriqués par des cellules qui ont reçu un gène (de l'ADN) qui leur permet de produire le médicament.



## **Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?**

Les effets de Xeljanz ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

La société a initialement présenté les résultats de cinq études principales de sécurité et d'efficacité, portant sur plus de 3 300 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Ces études visaient à comparer Xeljanz (à une dose de 5 ou 10 mg deux fois par jour) à un placebo (un traitement fictif), lorsqu'il était utilisé soit seul soit en complément d'autres médicaments de traitement de fond (DMARD). Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient les variations des résultats des patients relatifs aux signes et symptômes de la maladie, à la fonction physique du patient, aux lésions structurelles des articulations et à l'activité de la maladie; les résultats ont été évalués après 3 ou 6 mois, selon l'étude.

## **Quelles étaient les principales réserves du CHMP ayant conduit au refus?**

Le CHMP avait de sérieuses réserves concernant le profil global de sécurité de Xeljanz. Il existait des inquiétudes importantes non résolues concernant le risque et le type d'infections graves observées avec le tofacitinib, qui sont liées à l'effet immunosuppresseur du médicament.

Ces réserves quant à la sécurité concernaient également un risque d'autres effets indésirables sévères, notamment certains cancers, des perforations gastro-intestinales (trous dans la paroi de l'intestin), des lésions et problèmes de foie avec une augmentation des taux de lipides (graisses) dans le sang. Il existait des doutes quant au point de savoir si ces risques pouvaient être gérés avec succès en pratique médicale.

En avril 2013, le comité a estimé, que, globalement, les données des cinq études principales montraient que le traitement par Xeljanz apportait une amélioration des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que de la fonction physique des patients. Cependant, les études étaient insuffisantes pour montrer une diminution constante de l'activité de la maladie et des lésions structurelles dans les articulations, en particulier avec la dose la plus faible de 5 mg de Xeljanz et dans la population cible des patients chez lesquels aux moins deux autres traitements de fond ont échoué. Lors du réexamen en juillet 2013, la société a proposé de supprimer de l'indication les revendications d'un effet sur les lésions structurelles. Cependant, l'absence de preuves solides de la prévention des lésions structurelles avec Xeljanz, utilisé à la dose et chez la population indiquées, a contribué à conduire le CHMP a considéré que les bénéfices du traitement ne compensaient pas les problèmes importants non résolus en matière de sécurité.

Par conséquent, en avril 2013, le CHMP était d'avis que les bénéfices de Xeljanz n'étaient pas supérieurs à ses risques et a recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché. Le refus du CHMP a été confirmé après un nouvel examen.

## **Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant à des essais cliniques ou à des programmes d'utilisation empathique?**

La société a informé le CHMP que les patients prenant le médicament tofacitinib dans le cadre des essais cliniques poursuivront ce traitement comme prévu. La société examinera les demandes futures d'utilisation empathique sur une base individuelle conformément aux réglementations locales.

Si vous participez à un essai clinique ou à un programme d'utilisation empathique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.

