

**Annexe IV**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

L'étude A3921133 est une étude en ouvert en cours qui évalue la sécurité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et celle du tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNFi) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). L'étude est un engagement post-autorisation visant à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires associés au tofacitinib chez les patients âgés de 50 ans et plus qui présentent au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, p. ex. les patients fumeurs, les patients présentant une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, un diabète sucré, des antécédents de crise cardiaque, des antécédents familiaux de cardiopathie coronarienne, une PR extra-articulaire. Tous les patients ont débuté l'étude avec un traitement de fond par méthotrexate à des doses stables.

Le 12 février 2019, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a informé l'Agence qu'un risque accru d'embolie pulmonaire (EP) et de mortalité globale a été signalé dans l'étude A3921133. Dans cet essai clinique, l'incidence globale d'une EP était 5,96 fois plus élevée dans le groupe recevant le tofacitinib 10 mg deux fois par jour que dans le groupe recevant un inhibiteur du TNF, et environ 3 fois plus élevée que dans les groupes recevant du tofacitinib des autres études du programme tofacitinib.

Suite à la réception des informations du TAMM, l'Agence a commencé à évaluer le risque accru d'EP et de mortalité globale chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et recevant un traitement pour la polyarthrite rhumatoïde par tofacitinib 10 mg deux fois par jour ainsi que son impact potentiel sur l'autorisation de mise en marché de Xeljanz. Une communication directe aux professionnels de la santé a été diffusée fin mars 2019 pour informer les prescripteurs des données issues de l'étude A3921133 relatives à ces risques.

Compte tenu de la gravité des données émergentes et de l'effet thrombogène possible du tofacitinib, les résultats susmentionnés doivent être évalués plus précisément. Leur incidence, ainsi que l'impact du risque d'événements thrombotiques, en particulier d'EP et de thrombose veineuse profonde, sur le rapport bénéfice/risque du médicament dans les indications et pour les doses autorisées doivent être évalués.

Le 15 mai 2019, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Xeljanz.

De plus, la CE a demandé à l'Agence de donner, dans les plus brefs délais, son avis sur la question de la nécessité de mesures provisoires pour assurer l'utilisation sûre et efficace de ce médicament.

La présente recommandation porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour Xeljanz sur la base des données préliminaires disponibles actuellement. Ces mesures provisoires ne préjugent en rien du résultat de la procédure d'examen en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Xeljanz contient du tofacitinib, un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK). Le tofacitinib est un inhibiteur des JAK (Janus kinases) 1, 2 et 3. Il s'agit d'un traitement de fond antirhumatismal (Disease Modifying Antirheumatic Drug, DMARD) administré par voie orale. L'inhibition des JAK 1 et JAK 3 atténue la signalisation des interleukines (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21) et des interférons de type I/II, ce qui entraîne une modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. Dans l'UE, Xeljanz a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 21 mars 2017, pour le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde (PR). En juin 2018, il a été approuvé pour le traitement du rhumatisme psoriasique (RP), et en juillet 2018, il a également été approuvé pour le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH). Dans l'UE, le tofacitinib est enregistré sous la forme de comprimés pelliculés de 5 mg et 10 mg. La dose recommandée pour la PR et le RP est de 5 mg deux fois par jour, et pour la RCH, la dose recommandée est de 10 mg deux fois par jour pendant les 8 premières semaines, puis de 5 mg deux fois par jour. Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat après 8 semaines de traitement, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) puis une dose de 5 mg sera administrée deux fois par jour en traitement d'entretien. Le traitement d'induction par tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique après 16 semaines de traitement. Pour certains patients, comme ceux chez qui un traitement antérieur par un antagoniste du facteur de nécrose tumorale a échoué, il faut envisager la poursuite de l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien afin de conserver le bénéfice thérapeutique. Les patients présentant une diminution de la réponse sous traitement d'entretien par tofacitinib 5 mg deux fois par jour peuvent bénéficier d'une augmentation posologique en administrant du tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

D'après les résultats préliminaires de l'étude A3921133 menée auprès de patients atteints de PR présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (CV), il est évident qu'avec l'utilisation de tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le risque d'EP est 6 fois plus élevé, que celui observé avec un inhibiteur du TNF (TNFi). Ceci est corroboré par les courbes de Kaplan-Meier, qui montrent que l'utilisation de tofacitinib 10 mg deux fois par jour engendre une augmentation constante du risque d'EP en fonction du temps, comparativement à un TNFi. Une relation dose-réponse similaire du risque de thrombose veineuse profonde (TVP) a également été observé, le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) étant le plus élevé pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le risque d'événements thrombotiques artériels et de décès (d'origine cardiovasculaire et toutes causes confondues) étant plus élevé pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour que pour un TNFi. Les risques d'événements thrombotiques artériels et de décès n'ont pas augmenté dans le groupe recevant 5 mg deux fois par jour comparativement à un TNFi.

Ces résultats concordent avec ceux d'autres études cliniques où il semble y avoir un risque accru d'événements thrombotiques (notamment d'EP) qui est plus élevé pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour que pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Ce risque accru a été observé chez des patients atteints de PR présentant un risque accru d'événements CV (analyse du sous-groupe PR P123LTE) et est également suggéré par des événements d'EP survenus chez des patients atteints de RCH recevant un traitement d'entretien par tofacitinib 10 mg deux fois par jour (après 8 semaines).

Il est raisonnable de penser qu'une relation (dépendante de la dose) entre le tofacitinib et les événements thrombotiques, y compris l'EP, devient plus marquée chez les patients qui présentent déjà un risque accru de maladie CV, en sus de leur maladie auto-immune pour laquelle le tofacitinib est indiqué. En l'absence d'explication mécaniste claire des événements thrombotiques, un effet thrombogène sous-jacent du tofacitinib ne peut être exclu.

Il est considéré qu'il existe également un risque accru de TVP, et pas seulement d'EP. Cette considération est basée sur les résultats de l'étude A3921133 menée auprès de patients atteints de PR présentant des facteurs de risque CV, chez qui des augmentations dépendantes de la dose du risque d'EP et de TVP ont été observées. Elle est également basée sur le fait que l'EP est généralement une séquelle d'une TVP du bassin ou des membres inférieurs, alors que, comme dans l'étude, les

manifestations d'EP peuvent généralement être environ trois fois plus fréquentes que les manifestations de TVP (Heit 2015<sup>1</sup>).

De plus, les données d'autres études cliniques suggèrent que, parmi les patients recevant 10 mg deux fois par jour, les taux d'incidence (TI)<sup>2</sup> d'une EP par ordre décroissant ont été observés chez les patients atteints de RCH (0,25 [0,07 - 0,64]), puis chez les patients atteints de PR (0,13 [0,08 - 0,21]), chez les patients atteints de psoriasis (0,09 [0,04-0,19]) et chez les patients atteints de RP (0 [0,0 - 0,58]).

Le TI d'une EP plus élevé chez les patients atteints de RCH recevant 10 mg deux fois par jour ne peut s'expliquer entièrement par le risque de fond plus élevé d'EP dans cette population de patients, puisque le TI chez les patients recevant 5 mg deux fois par jour est inférieur. De plus, chez les patients atteints de PR, on a observé un TI d'une EP plus faible chez ceux recevant 5 mg que chez ceux recevant 10 mg deux fois par jour, bien que la différence soit très faible. Une relation dose-réponse pour l'EP est également suggérée pour l'analyse de la base de données des essais regroupés enrichie des données CV. Même chez les patients présentant un risque CV plus élevé, le TI d'une EP est plus élevé chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour que chez ceux recevant 5 mg deux fois par jour. Ces résultats laissent supposer l'existence d'une relation dose-réponse qui nécessite une évaluation plus approfondie.

Des informations complémentaires sont nécessaires pour évaluer le risque dans différentes indications et avec différentes posologies. Toutefois, le risque élevé d'EP observé dans l'étude sur la PR associée au tofacitinib 10 mg deux fois par jour ne peut être exclu chez les patients atteints de RCH recevant également 10 mg deux fois par jour, qui présentent un risque élevé d'EP.

D'après les informations actuellement disponibles, le tofacitinib est associé à un risque d'embolie pulmonaire dépendant de la dose. D'après les résultats provisoires de l'étude A3921133, ce risque est significatif pour les patients recevant 10 mg deux fois par jour. L'embolie pulmonaire (EP) est un événement grave engageant le pronostic vital du patient et le caractère positif du rapport bénéfice/risque de Xeljanz dépend de sa capacité à prévenir efficacement ce risque. Aucune mesure n'est actuellement en place pour minimiser adéquatement le risque d'EP chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour qui présentent un risque accru d'EP. Par conséquent, compte tenu du risque et de la gravité de l'événement, le PRAC a recommandé des mesures provisoires pour restreindre l'utilisation du tofacitinib chez les patients éligibles à un traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour, tandis qu'un examen complet des données est en cours. Les patients ne peuvent recevoir tofacitinib 10 mg deux fois par jour que s'ils ne présentent pas de facteurs de risque d'EP.

#### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant que:

- Le PRAC a étudié la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance pour Xeljanz, en particulier la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004, en tenant compte des principes établis à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.
- Le PRAC a examiné les données disponibles de l'étude A3921133 sur le risque accru d'embolie pulmonaire et de mortalité globale chez les patients présentant des facteurs de risque

<sup>1</sup> John A. Heit Epidemiology of venous thromboembolism Nat Rev Cardiol. 2015 Aug; 12(8): 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83

<sup>2</sup> The IR estimates were calculated by inclusion of events occurring up to 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies). Exposure was defined as the total follow up time calculated up to the day of the first event within the event counting period for patients with the event or the last dose day plus a risk period of 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies) for patients without events.

cardiovasculaire et recevant un traitement pour la polyarthrite rhumatoïde par tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

- Le PRAC a conclu qu'une différence statistiquement et cliniquement significative dans la survenue d'une embolie pulmonaire chez les patients traités par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été observée par rapport au groupe témoin recevant un inhibiteur du TNF. L'incidence globale d'une embolie pulmonaire était 6 fois plus élevée dans le groupe traité par tofacitinib 10 mg deux fois par jour que dans le groupe recevant un inhibiteur du TNF et environ 3 fois plus élevée que dans le groupe traité par tofacitinib dans les autres études du programme. Une augmentation de la mortalité toutes causes confondues dans le groupe recevant 10 mg deux fois par jour a également été notée.
- Par conséquent, compte tenu de ce risque grave, le PRAC est d'avis qu'il convient de limiter le nombre de patients présentant des facteurs de risque connus d'embolie pulmonaire exposés au tofacitinib 10 mg deux fois par jour jusqu'à ce qu'un examen approfondi soit finalisé. Par conséquent, le PRAC a recommandé, à titre de mesures provisoires, de modifier les informations sur le produit afin de contre-indiquer l'utilisation du tofacitinib 10 mg deux fois par jour chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'embolie pulmonaire. Le PRAC a également introduit des mises en garde concernant le risque d'embolie pulmonaire dans les informations sur le produit.

Compte tenu des informations précédentes, le comité considère que le rapport bénéfice-risque de Xeljanz (tofacitinib) reste favorable sous réserve des modifications provisoires convenues à apporter aux informations sur le produit. Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Xeljanz (tofacitinib).