

TOFACITINIB - XELJANZ[®]

Cette fiche rédigée en 2019 et actualisée en 2021 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de rectocolite hémorragique car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation de ce médicament dans cette maladie.

Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Comment Xeljanz[®] agit-il ?

Le principe actif de Xeljanz[®], le Tofacitinib, est un inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Le Tofacitinib inhibe particulièrement les JAK1 et JAK3 à l'origine d'une diminution de la synthèse de molécules de l'inflammation dans le tube digestif (interleukines et interférons).

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par Xeljanz au cours de ces études ?

Xeljanz[®] a obtenu une première AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France en 2017. Depuis, sa prescription a été élargie au rhumatisme psoriasique.

Les essais cliniques du Tofacitinib ont inclus plus de 2000 patients atteints d'une rectocolite hémorragique modérée à sévère. Le premier essai, publié en 2012, a observé une rémission clinique à 2 mois chez 48% des patients à la dose de 10 mg x 2 par jour. Le dernier essai OCTAVE publié en 2017, a rapporté les résultats de rémission à 1 an de 593 sujets ayant présenté une réponse clinique initiale. Dans cette étude, la rémission à 1 an était de 35% chez les patients traités par Tofacitinib. Ces résultats sont observés chez les patients indépendamment de l'exposition antérieure à un traitement par antiTNF alpha.

MODALITÉS D'UTILISATION

Contrairement aux médicaments biologiques sur le marché, le Tofacitinib s'administre per os, c'est-à-dire par la bouche, sous forme de comprimés. La posologie, indépendante du poids, est de 10mg x2 par jour (matin et soir) pendant 8 semaines. Après 8 semaines de traitement, la posologie est ramenée à 5 mg x2 par jour (matin et soir) en fonction de la réponse clinique. En cas de réponse partielle après 8 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à 16 semaines compte tenu de la possibilité de réponse tardive.

Pour le traitement de la RCH, le Tofacitinib peut être associé à un traitement par corticoïdes et ou 5-amino-salicylés.

La décision d'un traitement par Tofacitinib sera collégiale en milieu hospitalier (public ou privé).

La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie dans le cadre du traitement de la RCH.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par Tofacitinib, votre gastroentérologue s'assurera de l'absence de contre-indication, au moins temporaires, telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou au lactose.
- Une tuberculose active, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Une insuffisance hépatique sévère

- **Un cancer au cours des 5 dernières années** (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence).
- Grossesse et allaitement (cf paragraphe ci-dessous)

Un essai clinique sur l'innocuité du Tofacitinib, réalisé par le laboratoire Pfizer à la demande des autorités sanitaires américaines, a mis en évidence une augmentation des accidents thromboemboliques (phlébite, embolie pulmonaire) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés d'au moins 50 ans, présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et traités par Xeljanz à la dose de 10mg x2/j. Ce risque n'était pas observé à la dose de 5mg X2/j.

Suite à ces résultats intermédiaires, une procédure de réévaluation des bénéfices/risques du Tofacitinib dans toutes ses indications approuvées a été menée entre le 15 mai et le 31 octobre 2019 par l'agence européenne du médicament (EMA).

A l'issue de cette procédure, l'EMA a conclu qu'il y avait une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), incluant l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP), chez les patients à haut risque prenant du Tofacitinib.

L'EMA a émis par ailleurs les recommandations suivantes :

- Le Tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV (antécédents de crise cardiaque, d'insuffisance cardiaque, de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements de substitution hormonale, les patients ayant eu une intervention chirurgicale importante ou les patients immobiles), quelle que soit l'indication et la posologie.
- L'utilisation de Tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque de MTEV n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative.
- Compte-tenu du risque accru d'infections graves chez les patients de plus de 65 ans, le Tofacitinib ne doit être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucune alternative appropriée

L'instauration d'un traitement par Tofacitinib est l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, de l'hépatite B ou du pneumocoque peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. L'HYPERSENSIBILITE AU TOFACITINIB

Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration de Tofacitinib ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de Tofacitinib doit être immédiatement interrompue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

2. INFECTION

Le Tofacitinib augmente le risque d'infection bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée.

Bien qu'aucun cas de tuberculose n'ait été déclaré dans les études ayant testé le Tofacitinib, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués avant le traitement par Tofacitinib chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou les patients ayant séjourné dans des zones où la tuberculose est endémique.

Les patients devront bénéficier d'un test de dépistage de la tuberculose latente (radiographie de thorax et quantiféron ou intradermo-réaction à la tuberculine).

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec le Tofacitinib. Chez les patients traités avec Tofacitinib, l'incidence du zona semble augmentée. Une sérologie contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) est donc conseillée en l'absence de documentation d'une infection varicelleuse et de notion de vaccination antérieure. En cas de sérologie négative, une prophylaxie antivirale peut être également proposée.

Des infections ont été observées sous Tofacitinib sans qu'il soit toujours certain qu'elles étaient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Du fait de la modification de l'immunité induite par le Tofacitinib, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

3. AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Dans les études ayant conclu à l'efficacité du Tofacitinib 10mg x 2/j les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient céphalées, rhinopharyngite, nausées et arthralgies.

Le Tofacitinib peut diminuer le nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes. Il peut également modifier les tests hépatiques et élever le taux de cholestérol.

Le traitement par Tofacitinib nécessite un suivi biologique régulier comprenant : un hémogramme, un bilan hépatique complet 1 à 2 mois après son initiation puis tous les 3 mois ainsi qu'un bilan lipidique à 2 mois.

En cas de leucopénie < 1500 /mm³, d'agranulocytose PNN < 1000 /mm³ ou de lymphopénie < 750 /mm³, le traitement doit être interrompu au moins temporairement. En cas de leucopénie et/ou de lymphopénie moins importante, il est possible de poursuivre avec une éventuelle réduction posologique. En cas de cytolysse > 5N, le traitement doit être interrompu au moins temporairement. En cas d'élévation du cholestérol, un traitement par statine peut être proposé.

4. MALADIES TUMORALES

Les risques et les bénéfices du traitement par Tofacitinib doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux (CCNM) traité, ou au moment de poursuivre le traitement avec Tofacitinib chez des patients qui développent une tumeur maligne. Il est possible que Tofacitinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Une augmentation du risque de CCNM a été rapportée sous Tofacitinib de façon modérée et nécessite une surveillance dermatologique des patients prenant du Tofacitinib.

L'effet de Tofacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

5. PRECAUTION POUR LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Aucune étude pertinente et sérieuse n'a été menée sur l'utilisation du Tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le Tofacitinib était tératogène chez le rat et le lapin.

Par mesure de précaution, l'utilisation de Tofacitinib pendant la grossesse est contre-indiquée.

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec le Tofacitinib et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

L'excrétion dans le lait maternel humain du Tofacitinib est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Tofacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée. Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée.

Selon les données préliminaires de Janvier 2021 d'une étude menée chez des patients de rhumatologie, âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire, il pourrait exister une augmentation du risque de survenue de tumeurs malignes et d'accidents thrombotiques artériels.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.