

**Renseignements importants relatifs à l'innocuité des inhibiteurs de Janus Kinase (CIBINQO<sup>MD</sup> [abrocitinib], INREBIC<sup>®</sup> [fédratinib], JAKAVI<sup>MD</sup> [ruxolitinib], OLUMIANT<sup>®</sup> [baricitinib], RINVOQ<sup>®</sup> [upadacitinib] et XELJANZ<sup>MD</sup>/XELJANZ<sup>MD</sup> XR [tofacitinib]) et le risque de manifestation cardiovasculaire grave, de thrombose (y compris des cas mortels) et de cancer**



Le 1<sup>er</sup> novembre 2022

### **Destinataires**

Professionnels de la santé, y compris les suivants : rhumatologues, internistes, gastroentérologues, dermatologues, hématologues, cardiologues, oncologues, médecins de famille, généralistes, allergologues/immunologues et pharmaciens.

### **Messages clés**

- **Santé Canada, en collaboration avec Pfizer Canada SRI, a déjà [diffusé une communication](#) sur le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs, de thrombose, de cancer, de manifestations mortelles et d'infections graves associé à l'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) XELJANZ/XELJANZ XR. La monographie canadienne de XELJANZ/XELJANZ XR a été mise à jour pour y inclure ce risque.**
- **Les résultats préliminaires d'une étude d'observation rétrospective semblent mettre en évidence un risque accru de manifestation CV grave et de thrombose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui sont traités par OLUMIANT comparativement à des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF, pour *tumour necrosis factor*).**
- **Compte tenu de ces résultats relatifs à l'innocuité et de la similarité de leur mode d'action, Santé Canada ne peut écarter le risque que d'autres inhibiteurs de JAK, tels que CIBINQO, INREBIC, JAKAVI, OLUMIANT et RINVOQ, produisent des manifestations CV graves, des thromboses (y compris des cas mortels) et des cancers.**
- **Par mesure de précaution, Santé Canada travaille actuellement avec les fabricants des inhibiteurs de JAK pour mettre à jour et harmoniser l'information au sujet de ces risques dans leurs monographies canadiennes respectives.**
- **On recommande aux professionnels de la santé :**
  - **de consulter les renseignements sur l'innocuité inclus dans la monographie de produit canadienne avant d'instaurer ou de poursuivre un traitement par un inhibiteur de JAK;**

- **d'évaluer les risques et les bienfaits du traitement par un inhibiteur de JAK chez chaque patient, en particulier chez les patients âgés (de plus de 65 ans), les patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs, les patients qui présentent d'autres facteurs de risque CV ou de cancer, les patients présentant un cancer sous-jacent ou chez qui un cancer apparaît, et les patients qui pourraient être exposés à un risque accru de thrombose.**

### **Problème**

Les résultats finaux d'une étude clinique sur XELJANZ ont révélé que ce médicament est associé à un risque accru de manifestations CV graves, de thrombose, de cancer, d'infections graves et de manifestations mortelles chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, comparativement aux anti-TNF, un type de médicaments qui suppriment la réponse naturelle de l'organisme au facteur de nécrose tumorale (TNF, pour *tumour necrosis factor*). De plus, les résultats préliminaires d'une étude d'observation rétrospective semblent indiquer qu'OLUMIANT serait associé à un risque accru de manifestations CV graves et de thrombose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, comparativement aux anti-TNF.

Compte tenu de ces résultats relatifs à l'innocuité et de la similarité de leur mode d'action, Santé Canada ne peut écarter le risque que d'autres inhibiteurs de JAK, tels que CIBINQO, INREBIC, JAKAVI, OLUMIANT et RINVOQ, produisent des manifestations CV graves, des thromboses (y compris des cas mortels) et des cancers.

Par mesure de précaution, Santé Canada travaille actuellement avec les fabricants des inhibiteurs de JAK pour mettre à jour et harmoniser l'information au sujet de ces risques dans leurs monographies canadiennes respectives.

### **Produits visés**

Marque	Ingrédients médicinaux	Présentations offertes
CIBINQO	Abrocitinib	Comprimés dosés à 50, à 100 et à 200 mg
INREBIC	Fédralitinib	Capsules dosées à 100 mg
JAKAVI	Ruxolitinib	Comprimés dosés à 5, à 10, à 15 et à 20 mg
OLUMIANT	Baricitinib	Comprimés dosés à 2 mg
RINVOQ	Upadacitinib	Comprimés à libération prolongée dosés à 15 et à 30 mg
XELJANZ/XELJANZ XR	Tofacitinib	Comprimés dosés à 5 et à 10 mg Comprimés à libération prolongée dosés à 11 mg

## **Contexte**

Plusieurs inhibiteurs de JAK sont approuvés au Canada pour diverses indications, dont la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la colite ulcéreuse, la dermatite atopique, la maladie du greffon contre l'hôte, de même que certaines maladies myéloprolifératives.

Comme il est mentionné dans sa [communication](#) du 12 janvier 2022, Santé Canada a examiné les résultats finaux de l'étude clinique A3921133. Cet examen a révélé que les patients traités par XELJANZ (à 5 mg 2 fois par jour [f.p.j.] ou à 10 mg 2 f.p.j.) présentaient un risque accru de manifestation CV grave et de cancer, comparativement à ceux qui recevaient des inhibiteurs du TNF. De plus, une fréquence plus élevée de la mortalité de toutes causes, y compris de décès subit d'origine CV, de thrombose et d'infection grave a été observée chez les patients qui avaient reçu XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j., comparativement aux patients qui avaient reçu XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. ou un inhibiteur du TNF. La monographie de produit canadienne de XELJANZ/XELJANZ XR a été mise à jour pour y inclure ces risques. De plus, l'indication pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été modifiée.

Compte tenu des conclusions de cet examen, Santé Canada [a évalué](#) si ces risques s'appliquaient à d'autres inhibiteurs de JAK (OLUMIANT et RINVOQ) indiqués pour le traitement de maladies inflammatoires, afin de déterminer si d'autres mises en garde ou mesures étaient requises. Santé Canada a examiné les résultats préliminaires d'une étude d'observation rétrospective, l'étude B023, qui a comparé la fréquence des cas de manifestation CV grave, de thromboembolie veineuse et d'infection grave chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant 2 mg ou 4 mg d'OLUMIANT à la fréquence observée chez les patients recevant un anti-TNF. Les résultats préliminaires de cette étude ont semblé mettre en évidence une fréquence accrue de cas de manifestation CV grave et de thrombose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par OLUMIANT comparativement à ceux traités par un anti-TNF. Cette étude n'a pas évalué la fréquence des cancers.

Compte tenu de ces résultats relatifs à l'innocuité et de la similarité de leur mode d'action, Santé Canada ne peut écarter le risque que d'autres inhibiteurs de JAK, tels que CIBINQO, INREBIC, JAKAVI, OLUMIANT et RINVOQ, produisent des manifestations CV graves, des thromboses (y compris des cas mortels) et des cancers. Par mesure de précaution, Santé Canada travaille actuellement avec les fabricants des inhibiteurs de JAK pour mettre à jour et harmoniser les mises en garde sur les risques de manifestations CV graves, de thrombose (y compris des cas mortels) et de cancer dans leurs monographies de produit canadiennes respectives.

## **Information à l'intention des consommateurs**

Les inhibiteurs de JAK sont des médicaments sur ordonnance dont la vente est autorisée au Canada pour le traitement de diverses affections, dont certaines maladies inflammatoires chroniques.

Santé Canada ne peut écarter le risque de troubles cardiovasculaires graves, de caillots sanguins (y compris de caillots sanguins mortels) et de cancer que pourraient comporter l'emploi des inhibiteurs de JAK.

Recommandations à l'intention des consommateurs :

- Discuter avec son professionnel de la santé des facteurs de risque cardiovasculaire possibles avant de commencer à prendre un inhibiteur de JAK.
- Cesser de prendre l'inhibiteur de JAK et communiquer immédiatement avec son professionnel de la santé si des symptômes d'un problème cardiaque se manifestent. Les symptômes peuvent comprendre les suivants :
  - apparition ou aggravation d'une douleur dans la poitrine;
  - essoufflement;
  - battements de cœur irréguliers; ou
  - enflure des jambes.
- Informer son professionnel de la santé de la présence d'un cancer ou d'antécédents de cancer, quel qu'il soit, avant de prendre un inhibiteur de JAK.
- Informer son professionnel de la santé d'un tabagisme actuel ou passé.
- Il faut savoir que des caillots sanguins potentiellement mortels peuvent se former dans les veines des bras ou des jambes (thrombose veineuse profonde), les artères (thrombose artérielle) ou les poumons (embolie pulmonaire) de certaines patients qui prennent un inhibiteur de JAK. Cela peut mettre la vie en danger et entraîner la mort.
- En cas d'apparition de symptômes d'un caillot sanguin dans un bras ou une jambe (p. ex., enflure, douleur ou sensibilité dans le bras ou la jambe) ou dans un poumon (p. ex., douleur dans la poitrine ou essoufflement soudains et inexplicables), il faut cesser de prendre l'inhibiteur de JAK et obtenir des soins médicaux immédiatement.

Les patients doivent communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils veulent obtenir de plus amples renseignements sur ces nouvelles données en matière d'innocuité.

### **Information à l'intention des professionnels de la santé**

Recommandations à l'intention des professionnels de la santé :

- Consulter les renseignements sur l'innocuité inclus dans la monographie de produit canadienne. Évaluer les risques et les bienfaits du traitement par un inhibiteur de JAK avant sa mise en route ou sa poursuite chez chaque patient, en particulier chez les patients âgés, les patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs, les patients qui présentent d'autres facteurs de risque CV ou

de cancer, les patients présentant un cancer sous-jacent ou chez qui un cancer apparaît, et les patients qui pourraient être exposés à un risque accru de thrombose.

- Aviser les patients que les inhibiteurs de JAK peuvent accroître le risque de manifestations CV graves, y compris l'infarctus du myocarde non mortel. Tous les patients, en particulier les patients âgés, les patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque CV, doivent être attentifs aux symptômes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) et de manifestations CV. Aviser les patients de cesser de prendre leur inhibiteur de JAK et d'obtenir des soins médicaux sans tarder s'ils présentent des symptômes d'un problème cardiaque.
- Aviser les patients que les inhibiteurs de JAK peuvent accroître le risque de certains cancers, dont le cancer du poumon et le lymphome. Indiquer aux patients qu'ils doivent informer leur professionnel de la santé s'ils ont des antécédents de cancer, quel qu'il soit.
- Aviser les patients de cesser de prendre leur inhibiteur de JAK et d'obtenir des soins médicaux immédiatement s'ils présentent des symptômes de thrombose.

### **Mesures prises par Santé Canada**

Santé Canada travaille actuellement avec les fabricants pour mettre à jour et harmoniser l'information contenue dans leurs monographies de produit canadiennes respectives au sujet des risques de manifestations CV graves, de thrombose (y compris des cas mortels) et de cancer associés aux inhibiteurs de JAK. Santé Canada communique aux professionnels de la santé et aux Canadiens ces renseignements importants relatifs à l'innocuité par l'intermédiaire de la [base de données des rappels et avis de sécurité](#) sur le site Web de *Canadiens en santé*. Cette communication sera également diffusée au moyen du système de notification d'avis électronique de MedEffet<sup>MC</sup>, de même que dans les médias sociaux, sur LinkedIn et Twitter.

### **Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité**

La capacité de Santé Canada à surveiller l'innocuité des produits de santé commercialisés dépend de la déclaration des effets indésirables et des incidents relatifs aux dispositifs médicaux par les professionnels de la santé et les consommateurs. Tout effet secondaire grave ou imprévu chez les patients recevant un inhibiteur de JAK doit être signalé au détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné ou à Santé Canada.

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5  
Téléphone : 1-866-723-7111  
Télécopieur : 1-855-242-5652

Celgene Inc., une société de Bristol-Myers Squibb Company  
La Société Bristol-Myers Squibb Canada  
2344 Alfred-Nobel, bureau 300  
Montréal (Québec) H4S 0A4  
Téléphone : 1-866-463-6267  
Télécopieur : 1-888-267-6211

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval (Québec) H9S 1A9  
Courriel : [drug.safety@novartis.com](mailto:drug.safety@novartis.com)  
Téléphone : 1-877-631-6775, poste 3425  
Télécopieur : 1-877-636-3175

Eli Lilly Canada Inc.  
Exchange Tower  
130 rue King Ouest, bureau 900  
C.P. 73  
Toronto (Ontario) M5X 1B1  
1-888-545-5972

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1  
Téléphone : 1-888-704-8271

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.
- En visitant la page Web MedEffet Canada ([déclaration des effets indésirables](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html); <http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé liés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés  
Courriel : [mhpd-dpsc@hc-sc.gc.ca](mailto:mhpd-dpsc@hc-sc.gc.ca)  
Téléphone : 613-954-6522  
Télécopieur : 613-952-7738

Cordiales salutations,

DocuSigned by:



D62C6DFD49824FC...

D<sup>r</sup> Vratislav Hadrava  
Vice-président – Affaires médicales, Canada  
Pfizer Canada SRI

DocuSigned by:



F967F1A91FB1488...

Franck Chenu  
Directeur principal – Affaires médicales  
La Société Bristol-Myers Squibb Canada

DocuSigned by:



319470929D09430...

Luis Boechat  
Chef, Affaires scientifiques et vice-président, Affaires scientifiques  
Affaires scientifiques  
Novartis Pharma Canada inc.

DocuSigned by:



89E9A37F54704F9...

Alexander (Sandy) Henderson,  
Vice-président et directeur principal – Affaires médicales, Canada  
Eli Lilly Canada Inc.

DocuSigned by:



D393B0BB12EF458...

D<sup>re</sup> Christina Pelizon  
Directrice médicale – Affaires médicales, Canada  
Corporation AbbVie