

# LISTE DE CONTRÔLE À L'ATTENTION DES PRESCRIPTEURS POUR L'INITIATION D'UN TRAITEMENT PAR XELJANZ® (tofacitinib) DOCUMENT DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Patient :

Date :

## Introduction

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde (PR) âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde et de tumeurs malignes en particulier des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec XELJANZ comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Des événements de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) graves, y compris d'embolie pulmonaire (EP), dont certains d'issue fatale, et de thrombose veineuse profonde (TVP), ont été observés chez des patients traités par XELJANZ. Dans une étude clinique portant sur XELJANZ, un risque accru de MTEV dose-dépendant a été observé comparativement aux inhibiteurs du TNF.

Au cours des études cliniques, il a été observé chez des patients traités par XELJANZ un risque accru d'infections graves, de zona, de tuberculose (TB) et d'autres infections opportunistes, de pneumopathies interstitielles, de MTEV (TVP et EP), de risques cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes (y compris le lymphome et le cancer du poumon), de perforations gastro-intestinales, d'anomalies biologiques et de mortalité toutes causes confondues.

**XELJANZ ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :**

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes et les anomalies biologiques pour l'identification précoce de ces risques.

Cette liste de contrôle pour l'initiation du traitement vise à vous rappeler les risques associés à l'utilisation de XELJANZ et les examens qu'il est conseillé de réaliser avant la première administration de XELJANZ.

**Avant d'initier le traitement par XELJANZ à vos patients, veuillez vérifier les points suivants :**

<b>GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>CETTE PATIENTE EST-ELLE ACTUELLEMENT ENCEINTE OU A-T-ELLE UN DÉSIR DE GROSSESSE ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous informé la patiente que :	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
• L'utilisation de XELJANZ est contre-indiquée pendant la grossesse ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par XELJANZ et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CETTE PATIENTE ALLAITE-T-ELLE OU A-T-ELLE L'INTENTION D'ALLAITER ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Avez-vous informé la patiente que l'utilisation de XELJANZ est contre-indiquée pendant l'allaitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>LE PATIENT EST-IL ÂGÉ DE 65 ANS OU PLUS ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui :	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Avez-vous envisagé un traitement alternatif compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, XELJANZ ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.		
<b>LE PATIENT EST-IL FUMEUR OU ANCIEN FUMEUR DE LONGUE DURÉE OU A-T-IL DES ANTÉCEDENTS DE MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHEROSCLEROTIQUE OU D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui :	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Existe-t-il des alternatives thérapeutiques appropriées pour le patient ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Compte tenu du risque accru d'Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (y compris d'infarctus du myocarde), XELJANZ ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.		

**AVEZ-VOUS EXPLIQUÉ AU PATIENT COMMENT RECONNAÎTRE LES SYMPTÔMES DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET QU'EN CAS DE TELS SYMPTÔMES, IL FAUT CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN ?** **Oui** **Non**

- Le patient doit être informé de la nécessité de consulter un médecin s'il développe soudainement de fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou et au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains.

**LE PATIENT PRÉSENTE-T-IL DES FACTEURS DE RISQUE DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) ?** **Oui** **Non**

- XELJANZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, quelles que soient l'indication et la posologie.
- Pour les facteurs de risque de MTEV, se référer au guide pour les prescripteurs.

Pour les patients atteints de PR présentant des facteurs de risque connus de MTEV, il faut envisager de tester le taux de D-dimères après environ 12 mois de traitement. Si le résultat du test des D-dimères est  $\geq 2 \times$  LSN, il faut confirmer que les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques avant de décider de la poursuite du traitement par XELJANZ.

**AVEZ-VOUS EXPLIQUÉ AU PATIENT COMMENT RECONNAÎTRE LES SYMPTÔMES DE MTEV ET QU'EN CAS DE TELS SYMPTÔMES, IL FAUT CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN ?** **Oui** **Non**

- Le patient doit être informé qu'il doit consulter un médecin s'il présente un essoufflement soudain ou des difficultés respiratoires, une douleur à la poitrine ou au dos, un gonflement de la jambe ou du bras, une douleur ou une sensibilité au niveau des jambes, une rougeur ou une décoloration de la jambe ou du bras lors de la prise de XELJANZ.

Évaluez rapidement les patients présentant des signes et symptômes de MTEV et interrompre le traitement par XELJANZ chez les patients pour lesquels une MTEV est soupçonnée, quelle que soit la dose ou l'indication.

**LE PATIENT EST-IL FUMEUR OU ANCIEN FUMEUR DE LONGUE DURÉE OU PRÉSENTE-T-IL DES FACTEURS DE RISQUE DE TUMEUR MALIGNE (EX : UNE TUMEUR MALIGNE ACTUELLE OU DES ANTÉCÉDENTS DE TUMEUR MALIGNE) ?** **Oui** **Non**

Si oui :

**Existe-t-il des alternatives thérapeutiques appropriées pour le patient ?** **Oui** **Non**

- Compte tenu du risque accru de tumeurs malignes, XELJANZ ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

**AVEZ-VOUS EXPLIQUÉ AU PATIENT COMMENT RECONNAÎTRE LES SYMPTÔMES DE TUMEURS MALIGNES ET QU'EN CAS DE TELS SYMPTÔMES, IL FAUT CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN ?** **Oui** **Non**

- Le patient doit être informé de la nécessité de consulter un médecin en cas de gonflement des ganglions lymphatiques dans le cou, les aisselles ou l'aîne, de fatigue constante ; de fièvre, de sueurs nocturnes, de toux persistante ou qui s'aggrave, de difficultés à respirer, d'enrouement ou de respiration sifflante, ou d'une perte de poids inexplicée.
- Le patient doit être informé de la nécessité d'effectuer des examens périodiques dermatologiques en prévention des cancers cutanés.

**AVEZ-VOUS INFORMÉ VOTRE PATIENT DE LA NÉCESSITÉ D'EXAMENS DERMATOLOGIQUES PÉRIODIQUES EN PRÉVENTION DES CANCERS CUTANÉS ?** **Oui** **Non**

**LE PATIENT PRÉSENTE-T-IL DES INFECTIONS ÉVOLUTIVES, Y COMPRIS DES INFECTIONS LOCALISÉES ?** **Oui** **Non**

- XELJANZ est contre-indiqué chez les patients présentant une TB active, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par XELJANZ chez les patients :
  - atteints d'infections récurrentes,
  - ayant été exposés à la TB,
  - présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste,
  - ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB ou les infections fongiques sont endémiques,
  - atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections (p. ex. antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques).

**LE PATIENT A-T-IL ÉTÉ SOUMIS À UN TEST DE DÉPISTAGE D'UNE TB LATENTE OU ACTIVE ?** **Oui** **Non**

- Les patients doivent être soumis à un test de dépistage de la TB latente ou active avant d'initier le traitement par XELJANZ, conformément aux recommandations en vigueur.
- Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de XELJANZ.
- Un traitement antituberculeux doit être envisagé chez les patients présentant une TB latente ou active conformément aux recommandations en vigueur.

**AVEZ-VOUS INFORMÉ LE PATIENT QU'UNE RÉACTIVATION VIRALE AVAIT ÉTÉ OBSERVÉE CHEZ DES PATIENTS PRENANT XELJANZ ?** Oui  Non

- Chez les patients traités avec XELJANZ, le risque de zona semble être majoré chez les patients japonais ou coréens, ou les patients présentant une numération des lymphocytes (NAL) inférieure à 1 000 cellules/mm<sup>3</sup>, ou les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques, ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour.

**CE PATIENT A-T-IL ÉTÉ SOUMIS À UN TEST DE DÉPISTAGE D'UNE HÉPATITE VIRALE CONFORMÉMENT AUX RECOMMANDATIONS EN VIGUEUR ?** Oui  Non

- L'impact de XELJANZ sur la réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu.
- Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement par XELJANZ.

## VACCINATION

**LES VACCINATIONS DE CE PATIENT SONT-ELLES À JOUR CONFORMÉMENT AU CALENDRIER VACCINAL EN VIGUEUR ?** Oui  Non

- Avant d'initier le traitement par XELJANZ, il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec XELJANZ. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant le traitement par XELJANZ doit tenir compte de l'immunosuppression préexistante du patient.
- La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.
- La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines, avant l'initiation du traitement avec XELJANZ ou en accord avec les recommandations vaccinales en vigueur concernant les immunomodulateurs tels que le XELJANZ.

## ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

**EXISTE-T-IL DES SIGNES D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE CHEZ CE PATIENT (CLASSES A, B OU C DE CHILD PUGH) ?** Oui  Non

- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : XELJANZ est contre-indiqué.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) :  
Polyarthrite Rhumatoïde (PR), Rhumatisme Psoriasique (RP) et Spondylarthrite Ankylosante (SA) :  
La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour.  
Rectocolite Hémorragique (RCH) :  
la dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour.  
Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) :  
La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour.
- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) :  
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

**EXISTE-T-IL DES SIGNES D'INSUFFISANCE RÉNALE CHEZ LE PATIENT ?** Oui  Non

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) :  
PR, RP et SA :  
La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour.  
RCH :  
La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse.  
AJI :  
La dose doit être réduite à 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour.
- Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) :  
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

**CE PATIENT A-T-IL DES ANTÉCÉDENTS DE DIVERTICULITE ?** Oui  Non

- XELJANZ doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale (par ex., patients ayant des antécédents de diverticulite, patients prenant des corticostéroïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon concomitante).

## MÉDICAMENTS CONCOMITANTS

**LE PATIENT PREND-IL UN TRAITEMENT DE FOND BIOLOGIQUE OU DES IMMUNOSUPPESSEURS PUISSANTS, AUQUEL CAS LE TRAITEMENT PAR XELJANZ DOIT ÊTRE ÉVITÉ ?** Oui  Non

- L'utilisation de XELJANZ est déconseillée en association avec les agents biologiques tels que les anti-TNF, les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/IL23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la ciclosporine, la 6-mercaptopurine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.

**LE PATIENT PREND-IL UN TRAITEMENT INHIBITEUR OU INDUCTEUR DES CYTOCHROMES (CYP 3A4 OU 2C19) ?** Oui  Non

La dose quotidienne totale de XELJANZ doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole) comme suit :

- La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour chez les patients recevant 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour.
- La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour.
- La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 11 mg à libération prolongée une fois par jour.

## PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

**A-T-ON EFFECTUÉ UNE NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES, DES NEUTROPHILES ET MESURÉ LE TAUX D'HÉMOGLOBINE DE CE PATIENT ?** Oui  Non

- Il est recommandé de ne pas initier le traitement par XELJANZ chez les patients présentant :
  - une faible numération absolue des lymphocytes (NAL) (< 750 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients adultes et pédiatriques)
  - une faible numération absolue des neutrophiles (NAN) (< 1000 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients adultes et < 1200 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients pédiatriques)
  - un faible taux d'hémoglobine (< 9 g/dl pour les patients adultes et < 10 g/dl pour les patients pédiatriques)

**LE PATIENT A-T-IL UN TAUX D'ALANINE AMINOTRANSFÉRISE (ALAT) OU D'ASPARTATE AMINOTRANSFÉRISE (ASAT) ÉLEVÉ ?** Oui  Non

- Des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement par XELJANZ chez les patients présentant des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT.
- Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament.

Discussion avec vos patients :

**AVEZ-VOUS DISCUTÉ DES BÉNÉFICES ET DES RISQUES GÉNÉRAUX DE XELJANZ AVEC LE PATIENT ?** Oui  Non

**AVEZ-VOUS REMIS LA CARTE D'ALERTE PATIENT À VOTRE PATIENT ?** Oui  Non

**AVEZ-VOUS DISCUTÉ DE L'UTILISATION DE LA CARTE D'ALERTE PATIENT AVEC VOTRE PATIENT ?** Oui  Non

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

