

Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé

MISE EN GARDE IMPORTANTE: INFECTIONS GRAVES, MORTALITÉ, TUMEURS MALIGNES, ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES INDÉSIRABLES GRAVES (MACE) ET THROMBOSES

- **Risque accru d'infections** bactériennes, fongiques, virales et opportunistes **graves** entraînant une hospitalisation ou d'issue fatale, y compris de tuberculose (TB). Interrompez le traitement par Tofacitinib Devatis en cas de survenue d'une infection grave, jusqu'à ce que l'infection soit sous contrôle.
- **Taux plus élevé de mortalité globale**, y compris de mort subite d'origine cardiovasculaire par rapport à des inhibiteurs de facteur de nécrose tumorale (TNF) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).
- Des **tumeurs malignes** sont survenues chez des patients traités par tofacitinib. Taux plus élevé de **lymphomes et cancers du poumon** par rapport à des inhibiteurs du TNF chez des patients atteints de PR.
- **Taux plus élevé de MACE (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC)** par rapport à des inhibiteurs du TNF chez des patients atteints de PR.
- Des **événements thromboemboliques** sont apparus chez des patients traités par tofacitinib. Incidence accrue d'**embolies pulmonaires et de thromboses veineuses et artérielles** par rapport à des inhibiteurs du TNF.

Pour des informations complémentaires, veuillez consulter la rubrique «Mises en garde et précautions».

Tofacitinib Devatis

Composition

Principes actifs

Tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

Excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium.

Pelliculage: Hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 3350, triacétine, carmin d'indigo (E132) (uniquement pour les comprimés pelliculés de 10 mg), bleu brillant FCF (E133) (uniquement pour les comprimés pelliculés de 10 mg).

Un comprimé pelliculé de 5 mg contient 62.57 mg de lactose monohydraté et au maximum 0.54 mg de sodium.

Un comprimé pelliculé de 10 mg contient 125.14 mg de lactose monohydraté et au maximum 1.08 mg de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés de 5 mg (blanc) ou 10 mg (bleu) de tofacitinib.

Indications/Possibilités d'emploi

Polyarthrite rhumatoïde

En monothérapie ou en association avec un autre antirhumatismal modificateur de la maladie non biologique (y compris le méthotrexate) chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère n'ayant pas répondu à un traitement précédent par le méthotrexate ou n'ayant pas toléré celui-ci.

Arthrite psoriasique

Traitement des patients adultes présentant une arthrite psoriasique active en association avec un DMARD synthétique conventionnel dans l'objectif d'améliorer les symptômes et la capacité fonctionnelle physique chez des patients n'ayant pas présenté de réponse suffisante à un traitement précédent par un DMARD ou n'ayant pas toléré celui-ci.

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

Le tofacitinib est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à au moins un inhibiteur du TNF (TNFi).

Colite ulcéreuse

Le tofacitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une colite ulcéreuse (CU) active modérée à sévère n'ayant pas présenté de réponse suffisante ou ne répondant plus à un traitement précédent par des corticostéroïdes, l'azathioprine (AZA), la 6-mercaptopurine (6-MP) ou un antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou n'ayant pas toléré celui-ci.

Posologie/Mode d'emploi

Polyarthrite rhumatoïde

Le traitement doit être instauré par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La posologie recommandée est de 5 mg 2x par jour. La posologie de 10 mg 2x par jour ne doit pas être utilisée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole) ou du CYP2C19 (par ex. le fluconazole), la posologie de 5 mg de Tofacitinib Devatis 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Arthrite psoriasique

La posologie recommandée est de 5 mg 2x par jour en association avec un traitement antirhumatismal synthétique conventionnel modificateur de la maladie (csDMARD).

Chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole) ou du CYP2C19 (par ex. le fluconazole), la posologie de 5 mg de Tofacitinib Devatis 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

La posologie recommandée est de 5 mg de comprimés pelliculés 2x par jour.

Chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole) ou du CYP2C19 (par ex. le fluconazole), la posologie de 5 mg de Tofacitinib Devatis 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Colite ulcéreuse

La posologie recommandée pour l'induction est de 10 mg 2x par jour sur une période d'au moins huit semaines et de 5 mg 2x par jour en traitement d'entretien.

Si aucune réponse clinique n'est constatée jusqu'à la semaine 16, le traitement d'induction doit être arrêté.

Chez les patients présentant une réponse clinique, la dose de Tofacitinib Devatis doit être réduite au dosage plus faible, de 5 mg, recommandé pour le traitement d'entretien. Lorsque la réponse clinique n'est pas maintenue à une posologie de 5 mg 2x par jour, les patients concernés pourraient bénéficier d'une augmentation de la dose à 10 mg 2x par jour.

Chez les patients ayant connu un échec à un traitement précédent par des antagonistes du TNF, la poursuite de la posologie de 10 mg 2x par jour peut être envisagée.

Chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole) ou du CYP2C19 (tels que le fluconazole), la posologie de Tofacitinib Devatis doit être diminuée à 5 mg 2x par jour (si le patient prend 10 mg 2x par jour) ou à 5 mg 1x par jour (si le patient prend 5 mg 2x par jour).

Toutes les indications

La dose doit si possible être prise tous les jours aux mêmes heures, le matin et le soir. Tofacitinib Devatis peut être pris au cours des repas ou en dehors.

Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'une infection grave jusqu'à ce que celle-ci soit maîtrisée.

Ajustement de la posologie en raison d'anomalies des paramètres de laboratoire (voir aussi «Mises en garde et précautions»)

Aucun traitement par Tofacitinib Devatis ne peut être instauré chez les patients dont le nombre de lymphocytes est $<500/\text{mm}^3$.

À l'apparition d'une lymphopénie pendant le traitement, la posologie doit être ajustée comme suit:

- En présence d'un nombre de lymphocytes $<500/\text{mm}^3$ confirmé par plusieurs mesures, le traitement doit être interrompu.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant une neutropénie avec un nombre de neutrophiles (ANC) $<1\,000/\text{mm}^3$.

En cas de survenue d'une neutropénie pendant le traitement, la dose devra être ajustée de la manière suivante:

- En cas d'ANC compris entre 500 et $1\,000/\text{mm}^3$ lors de plusieurs mesures, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu jusqu'à ce qu'un ANC $>1\,000/\text{mm}^3$ soit atteint.
- En cas d'ANC $>1\,000/\text{mm}^3$, le traitement peut être repris à la posologie de 5 mg 2x par jour.
- En cas d'ANC $<500/\text{mm}^3$ confirmé lors du renouvellement du test, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas instaurer le traitement chez les patients anémiques dont le taux d'Hb est $<9\text{ g/dl}$.

À l'apparition d'une anémie pendant le traitement, la posologie doit être ajustée comme suit:

- Si le taux d'Hb est $<8\text{ g/dl}$ ou présente une diminution $>2\text{ g/dl}$, et que ce taux est confirmé lors du renouvellement du test, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation du taux d'hémoglobine.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une altération légère de la fonction hépatique.

Chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde ou une arthrite psoriasique et une altération modérée de la fonction hépatique, la dose de 5 mg 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante et une altération modérée de la fonction hépatique, la dose de 5 mg 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Chez les patients présentant une colite ulcéreuse et une altération modérée de la fonction hépatique, la posologie recommandée est de 5 mg 2x par jour si la dose indiquée en cas de fonction hépatique normale est de 10 mg 2x par jour. La posologie recommandée est de 5 mg 1x par jour si la dose indiquée en cas de fonction hépatique normale est de 5 mg 2x par jour.

Tofacitinib Devatis ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir «Contre-indications»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une altération légère de la fonction rénale.

Chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde ou une arthrite psoriasique et une altération modérée à sévère de la fonction rénale (y compris, mais sans s'y limiter, ceux sous hémodialyse), la dose de 5 mg 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante et une altération modérée ou sévère de la fonction rénale (y compris, mais pas uniquement, ceux en hémodialyse), la dose de 5 mg 1x par jour ne doit pas être dépassée.

Chez les patients présentant une colite ulcéreuse et une altération modérée à sévère de la fonction rénale (y compris, mais sans s'y limiter, ceux sous hémodialyse), la dose de 5 mg 2x par jour ne doit pas être dépassée si la dose indiquée en cas de fonction rénale normale est de 10 mg 2x par jour; la dose de 5 mg 1x par jour ne doit pas être dépassée si la dose indiquée en cas de fonction rénale normale est de 5 mg 2x par jour.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients du groupe d'âge des 65 ans et plus. Voir «Mises en garde et précautions» concernant l'utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Tofacitinib Devatis n'ont pas été étudiées chez les nouveau-nés, les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Infections actives sévères.

Insuffisance hépatique sévère.

Mises en garde et précautions

Utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans

Étant donné le risque accru d'infections sévères, d'infarctus du myocarde et de tumeurs malignes qui est associé à Tofacitinib Devatis chez les patients âgés de plus de 65 ans, Tofacitinib Devatis ne doit être utilisé chez ces patients que s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées (pour de plus amples détails, voir «Mises en garde et précautions» et «Propriétés/Effets»).

Infections graves

Tofacitinib Devatis ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active systémique ou localisée. Des cas de tuberculose ou d'autres infections mycobactériennes, d'infections cryptococciques, d'histoplasmoses, de candidose oesophagienne, de zona touchant

plusieurs dermatomes, d'infections à cytomégalo­virus et d'infections au virus BK, de listériose, de pneumonie, d'infections des voies urinaires, de cellulite (infection), de bronchite, de choc septique, de diverticulite, de gastro-entérite, d'appendicite et de sepsis ont été rapportés en relation avec l'utilisation de tofacitinib. Sous traitement par des DMARD biologiques, d'autres infections graves telles que coccidioïdomycose et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont également été rapportées.

Dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables» - paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»), une augmentation dose-dépendante des infections sévères et parfois d'issue fatale (y compris opportunistes) a été observée sous tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF.

Dans les groupes de patients suivants, les risques et les bénéfices du traitement doivent être soupesés avant de commencer l'administration de Tofacitinib Devatis: chez les patients présentant des infections chroniques ou récidivantes, ou exposés récemment à la tuberculose, chez les patients ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste, chez les patients ayant vécu ou ayant voyagé dans des zones d'endémie de la tuberculose ou de mycoses, ou chez les patients présentant une maladie de fond entraînant une susceptibilité accrue aux infections.

Les patients doivent être étroitement surveillés, pendant et après le traitement par Tofacitinib Devatis, afin d'identifier tout signe ou symptôme d'une infection. L'administration doit être arrêtée lorsqu'un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou un état septique. Chez un patient présentant une nouvelle infection pendant le traitement par Tofacitinib Devatis, des tests diagnostiques exhaustifs et appropriés pour les patients immunodéprimés doivent immédiatement être pratiqués, une antibiothérapie adéquate doit être instaurée et le patient doit être placé sous surveillance étroite.

Étant donné que chez les patients âgés et diabétiques, l'incidence des infections est généralement plus élevée, la prudence est de rigueur dans ces groupes de patients. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, le traitement par Tofacitinib Devatis ne doit être utilisé que s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées (voir «Propriétés/Effets»).

La prudence est de mise chez les patients présentant des antécédents d'affection pulmonaire chronique, car ils peuvent être plus sensibles aux infections. Des cas de pneumopathies interstitielles (dont certains d'issue fatale) ont été rapportés dans des études cliniques ou après la mise sur le marché chez des patients traités par Tofacitinib Devatis, un inhibiteur des Janus kinases (JAK). Toutefois, le rôle de l'inhibition des JAK dans ces cas est inconnu.

Le risque d'infections peut être augmenté en corrélation avec la sévérité d'une lymphopénie, et le nombre de lymphocytes doit être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel d'infections du patient. L'interruption d'un traitement et les critères de surveillance de la lymphopénie sont décrits dans la rubrique «Posologie/Mode d'emploi» et dans la suite de la présente rubrique, sous la section «Contrôles de l'hé­mog­ramme».

L'utilisation de 10 mg de Tofacitinib Devatis 2x par jour est associée à un risque accru d'infections graves.

Tuberculose

Avant et pendant l'administration de Tofacitinib Devatis, les patients doivent être examinés et subir des tests conformément aux directives en vigueur afin de rechercher la présence d'une tuberculose latente ou active.

Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active et chez lesquels un traitement antituberculeux adéquat n'a pas pu être confirmé, de même que chez les patients chez lesquels le test de dépistage d'une tuberculose latente est négatif, mais qui présentent des facteurs de risque d'infection par la tuberculose, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'administration de Tofacitinib Devatis. Il est recommandé de consulter un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de la tuberculose afin de décider si l'instauration d'un traitement antituberculeux est appropriée. Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier tout signe ou symptôme de tuberculose; ceci vaut aussi pour les patients chez qui le test de dépistage d'une tuberculose latente était négatif avant l'instauration du traitement.

Les patients atteints d'une tuberculose latente doivent recevoir un traitement antimycobactérien standard avant l'administration de Tofacitinib Devatis.

Dans des études cliniques contrôlées sur le tofacitinib, la tuberculose est survenue plus fréquemment lors de l'utilisation de 10 mg de tofacitinib 2x par jour.

Réactivation virale

Des cas de réactivation virale ont été rapportés sous traitement par des DMARD, et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex. zona) sont survenus lors des études cliniques sur tofacitinib. Dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables» - paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»), une augmentation des cas de zona a été observée sous tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients ayant été traités par tofacitinib. Les effets de Tofacitinib Devatis sur la réactivation d'une hépatite virale chronique sont inconnus. Les patients positifs à l'hépatite B ou C avaient été exclus de ces études cliniques. Avant le début du traitement par tofacitinib, il faut procéder à un examen de dépistage de l'hépatite B et C. Lors d'une infection par une hépatite B ou C chronique, le traitement par tofacitinib ne doit pas être utilisé. Les porteurs du virus de l'hépatite B (VHB) qui ont besoin d'un traitement par tofacitinib doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée du traitement ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement afin d'identifier tout signe ou symptôme de réactivation d'une infection par le VHB. En cas d'apparition d'une réactivation du VHB, le traitement par tofacitinib doit être arrêté et un traitement antiviral efficace, accompagné de mesures de soutien appropriées, doit être instauré.

Dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, des infections par zona ont été fréquemment observées sous tofacitinib (voir «Effets indésirables»). Des analyses de sous-groupes des données ont en outre montré, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par tofacitinib, une incidence presque 2 fois supérieure au Japon et en Corée comparativement à la population globale. Les raisons de cette différence sont inconnues.

Globalement, l'incidence du zona semble être augmentée chez les patients suivants traités par tofacitinib:

- Patients japonais et coréens.
- Patients présentant une numération lymphocytaire absolue inférieure à 1 000 cellules/mm³.
- Patients présentant une PR de longue date et traités auparavant par deux ou plusieurs médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) biologiques.
- Patients traités par 10 mg 2x par jour.

Mortalité globale

Dans l'étude de sécurité susmentionnée, un taux de mortalité globale, y compris de mort subite d'origine cardiovasculaire, plus élevé et proportionnel à la dose a été observé chez les patients atteints de PR, âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, traités par tofacitinib, en comparaison des patients traités par des inhibiteurs du TNF. Les bénéfices et les risques pour chaque patient doivent être évalués avant l'instauration ou la poursuite d'un traitement par Tofacitinib Devatis.

Pathologies tumorales et lymphoprolifératives

Le tofacitinib peut altérer les défenses de l'organisme contre les tumeurs malignes.

Dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables» - paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»), une incidence accrue des tumeurs malignes, en particulier des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée sous tofacitinib en comparaison des inhibiteurs du TNF (voir «Effets indésirables»).

Des tumeurs malignes telles que le cancer du poumon, le lymphome, le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas (liste non exhaustive) ont été observées chez des patients traités par le tofacitinib au cours d'études cliniques et lors de l'utilisation après la mise sur le marché.

Le tofacitinib ne doit être utilisé que s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients suivants:

- patients âgés de plus de 65 ans,
- patients qui fument actuellement ou ont fumé par le passé (voir «Effets indésirables»),
- patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer (par ex. affection maligne actuelle ou antécédents de telles affections, à l'exception d'un cancer cutané non mélanocytaire traité avec succès).

Cancer cutané non mélanocytaire

Une augmentation dose-dépendante des cas de cancer cutané non mélanocytaire (NMSC) a été observée dans les études menées en vue de l'autorisation du tofacitinib. Dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables», paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»), une incidence plus élevée des cas de NMSC a été observée sous tofacitinib en comparaison des inhibiteurs du TNF. En raison du risque accru de NMSC chez les patients âgés et chez les patients ayant des antécédents de NMSC, ceux-ci doivent être traités avec prudence. Chez les patients qui présentent un risque accru de cancer de la peau, il est recommandé de pratiquer des examens cutanés réguliers (voir «Effets indésirables»).

Événements cardiovasculaires indésirables graves (incluant infarctus du myocarde)

Des événements cardiovasculaires indésirables graves (major adverse cardiovascular events, MACE) ont été observés chez les patients traités par le tofacitinib.

Dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables», paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»), une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée sous tofacitinib en comparaison avec les inhibiteurs du TNF (voir «Effets indésirables»). Le tofacitinib ne doit être utilisé que s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients suivants:

- patients âgés de plus de 65 ans,
- patients qui fument actuellement ou ont fumé par le passé (voir «Effets indésirables»),
- patients qui présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse [ASCVD]).

Chez les patients présentant ces facteurs de risque, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque sur une base individuelle avant de décider de l'instauration ou de la poursuite du traitement (voir «Pharmacodynamique»).

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde (TEV), embolie pulmonaire (EP) et thrombose artérielle), dont certains ont eu une issue fatale, ont été observés sous traitement par tofacitinib. Dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables», paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»), une augmentation dose-dépendante des événements thromboemboliques, y compris des embolies pulmonaires, a été observée sous tofacitinib, par rapport aux inhibiteurs du TNF. La majorité de ces événements étaient graves et certains ont été fatals.

Les médecins prescripteurs doivent évaluer les facteurs de risque d'événements thromboemboliques veineux des patients avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement. Les facteurs de risque comprennent un antécédent de TEV (tel qu'un antécédent de thrombose), les patients subissant une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'infarctus du myocarde (au cours

des 3 derniers mois), l'insuffisance cardiaque, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal de substitution, un trouble héréditaire de la coagulation, une maladie maligne. Des facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge (65 ans et plus), l'obésité (IMC ≥ 30), le diabète, l'hypertension, le statut tabagique doivent également être pris en compte. Les patients doivent être régulièrement examinés pendant le traitement par tofacitinib afin que toute modification du risque d'événements thromboemboliques soit détectée.

Chez les patients atteints de PR et présentant des facteurs de risque connus d'événements thromboemboliques, il faut envisager de déterminer le taux de D-dimères après environ 12 mois de traitement. Si le résultat du test des D-dimères est $\geq 2x$ LSN, il convient de déterminer si les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques avant de prendre la décision de poursuivre le traitement par tofacitinib.

Les patients présentant des signes et des symptômes d'événement thromboembolique doivent être évalués sans délai. Chez les patients chez lesquels un événement thromboembolique est suspecté, le tofacitinib doit être arrêté, quelle que soit la dose ou l'indication.

Thrombose veineuse rétinienne

Une thrombose veineuse rétinienne (TVR) a été rapportée chez des patients traités par tofacitinib (voir «Effets indésirables»). Il convient de demander aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de symptômes indiquant une TVR.

Perforations gastro-intestinales

De rares cas de perforations gastro-intestinales ont été observés sous traitement par tofacitinib, y compris dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables», paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»). Tofacitinib Devatis doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque accru de perforation gastro-intestinale (par ex. patients avec antécédents de diverticulite ou patients prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des corticostéroïdes et des opioïdes). En cas d'apparition de symptômes abdominaux, les patients doivent être examinés à la recherche d'une éventuelle perforation gastro-intestinale. Les patients présentant des symptômes abdominaux survenus récemment doivent être examinés immédiatement afin de détecter toute perforation gastro-intestinale au stade précoce.

Enzymes hépatiques

Le traitement par tofacitinib a été associé à une incidence accrue d'élévations des taux d'enzymes hépatiques chez certains patients. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par tofacitinib chez les patients présentant une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT), en particulier en cas d'administration concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le méthotrexate. Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des enzymes hépatiques et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques observées sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels

de lésion hépatique induite par le médicament. Si une lésion hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration de tofacitinib doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Hypersensibilité

Des réactions telles que des angiooedèmes et de l'urticaire, reflétant une hypersensibilité médicamenteuse, ont été observées chez des patients ayant reçu tofacitinib. Certains cas étaient graves. Beaucoup de ces cas sont apparus chez des patients présentant des antécédents d'allergies multiples. En cas d'hypersensibilité grave, le traitement par Tofacitinib Devatis doit être immédiatement arrêté, tandis que l'origine potentielle ou les raisons de la réaction font l'objet d'une évaluation.

Contrôles de l'hémogramme

Des cas de lymphopénie, de neutropénie et d'anémie ont été rapportés sous traitement par tofacitinib. Un hémogramme doit être réalisé avant l'instauration du traitement, après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois.

Le risque de développement d'infections, y compris d'infections graves et d'infections à zona est accru lorsque le nombre de lymphocytes est diminué. Les numérations lymphocytaires doivent être prises en compte dans l'évaluation du risque individuel du patient à développer des infections.

Les numérations lymphocytaires $<500/\text{mm}^3$ confirmées ont été associées à une incidence accrue d'infections sévères et traitées.

Les numérations lymphocytaires $<500/\text{mm}^3$ ont été plus fréquentes et plus marquées lors d'une prise quotidienne de 2x 10 mg de tofacitinib.

Le traitement par tofacitinib a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de $2\,000/\text{mm}^3$) en comparaison du placebo. Le traitement par tofacitinib ne doit pas être instauré chez les patients adultes présentant un nombre de neutrophiles (ANC) inférieur à $1\,000/\text{mm}^3$.

Lipides

Le traitement par tofacitinib était associé à une augmentation des taux de lipides sanguins tels que le taux de cholestérol total, le cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL) et le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces effets étaient généralement maximaux en l'espace de 6 semaines. Une augmentation du taux de cholestérol total, du cholestérol LDL et du cholestérol HDL a également été observée dans une vaste étude de sécurité post-autorisation randomisée (PASS), menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (voir «Propriétés/Effets»). Un bilan lipidique doit être établi 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement par Tofacitinib Devatis.

Hypoglycémie chez les patients traités pour le diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après l'instauration du traitement par tofacitinib chez des patients traités par des médicaments contre le diabète. Une adaptation de la dose du médicament antidiabétique peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie.

Vaccinations

Le statut vaccinal de tous les patients doit être mis à jour conformément aux recommandations vaccinales actuellement en vigueur avant l'instauration du traitement par Tofacitinib Devatis. L'administration de vaccins vivants n'est pas autorisée immédiatement avant ou au cours du traitement par Tofacitinib Devatis. L'intervalle entre un vaccin vivant et l'instauration d'un traitement par le tofacitinib doit correspondre aux directives actuelles de vaccination relatives aux principes actifs immunomodulateurs. Conformément à ces directives, si un vaccin vivant contre le zona est administré, il doit l'être uniquement à des patients présentant un antécédent connu de varicelle ou séropositifs au varicelle-zona. Le vaccin doit être administré au moins 2 semaines, mais de préférence 4 semaines avant l'instauration d'un traitement par un principe actif immunomodulateur tel que le tofacitinib.

Dans une étude clinique contrôlée, on a examiné la réponse humorale à la vaccination simultanée par les vaccins contre la grippe B, le H1N1 et le H3N2 ainsi que par le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont reçu soit du tofacitinib à raison de 10 mg 2x par jour soit le placebo. On a observé une diminution de la réponse au vaccin contre le pneumocoque, qui s'est avérée indépendante du sérotype, et les anticorps anti-grippe protecteurs étaient moins nombreux. Les résultats étaient davantage marqués avec l'association tofacitinib plus méthotrexate. La signification clinique est inconnue.

Il n'existe aucune expérience sur le maintien d'une immunisation sous traitement par Tofacitinib Devatis.

Aucune donnée sur le risque d'une infection par des vaccins vivants à des patients sous traitement par Tofacitinib Devatis n'est disponible.

Fractures

Dans le cadre d'études cliniques, notamment dans l'étude de sécurité A3921133 (voir «Effets indésirables», paragraphe «Études de sécurité après l'autorisation (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») et après l'autorisation, des fractures ont été observées chez certains patients traités par tofacitinib. Chez les patients présentant des facteurs de risque de fractures connus, par ex. les patients âgés, les femmes et les patients sous corticostéroïdes, le tofacitinib doit être utilisé uniquement s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.

Association avec d'autres traitements

Polyarthrite rhumatoïde

L'utilisation de Tofacitinib Devatis en association avec des DMARD biologiques, par ex. des antagonistes du TNF, des antagonistes de l'IL-6R ou de puissants immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, la ciclosporine et le tacrolimus, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'a pas été étudiée et doit être évitée en raison de la possibilité d'un renforcement de l'immunosuppression et d'une augmentation du risque d'infection.

Arthrite psoriasique

L'utilisation de Tofacitinib Devatis en association avec des DMARD biologiques, par ex. des antagonistes du TNF, des antagonistes de l'IL-17 et des antagonistes de l'IL-12/IL-23, ainsi que de puissants immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la ciclosporine, chez des patients atteints d'arthrite psoriasique active n'a pas été étudiée et doit être évitée en raison de la possibilité d'un renforcement de l'immunosuppression et d'une augmentation du risque d'infection.

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

L'utilisation de Tofacitinib Devatis en association avec des DMARD biologiques et/ou des immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine et la ciclosporine chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante n'a pas été étudiée et doit être évitée en raison de la possibilité d'un renforcement de l'immunosuppression et d'une augmentation du risque d'infection.

Colite ulcéreuse

L'utilisation de Tofacitinib Devatis chez les patients présentant une colite ulcéreuse, en association avec des substances biologiques telles que des antagonistes du TNF et du védolizumab, et/ou des immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le tacrolimus et la ciclosporine n'a pas été étudiée et doit être évitée en raison de la possibilité d'un renforcement de l'immunosuppression et d'une augmentation du risque d'infection.

Tofacitinib Devatis contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre Tofacitinib Devatis.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

Interactions avec Tofacitinib Devatis

Le tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec des médicaments inhibant ou induisant le CYP3A4 est vraisemblable. L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est administré en même temps que des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. le kétoconazole) ou lorsque l'utilisation d'au moins un médicament associé entraîne une inhibition modérée du CYP3A4 et une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. le fluconazole) (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

En cas d'administration simultanée avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. la rifampicine), l'exposition au tofacitinib diminue, ce qui peut provoquer une perte ou une réduction de la réponse clinique.

Lors de l'administration concomitante de kétoconazole et d'une dose unique de tofacitinib, l'AUC avait augmenté de 103% et la $C_{\max}$ de 16%. Lors de l'administration concomitante de fluconazole, l'AUC et la $C_{\max}$ du tofacitinib avaient augmenté resp. de 79% et 27%. Lors de l'administration concomitante

de tacrolimus, un inhibiteur faible du CYP3A4, l'AUC du tofacitinib avait augmenté de 21%, alors que la $C_{\max}$ du tofacitinib avait diminué de 9%. Lors de l'administration concomitante de ciclosporine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, l'AUC du tofacitinib avait augmenté de 73% et la $C_{\max}$ du tofacitinib avait diminué de 17%. Lors de l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, l'AUC et la $C_{\max}$ du tofacitinib avaient diminué resp. de 84% et 74%.

Effet de Tofacitinib Devatis sur d'autres médicaments

Lors d'études *in vitro*, le tofacitinib, à des concentrations 80 fois supérieures à la $C_{\max}$ totale à l'état d'équilibre obtenue à des doses de 5 mg et 10 mg 2x par jour, n'a eu aucune influence sur l'activité des enzymes suivantes: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Lors de l'administration concomitante avec du tofacitinib, aucune modification de la PC du midazolam (un substrat du CYP3A4) n'a été constatée.

Des données *in vitro* montrent que le tofacitinib, aux concentrations thérapeutiques, ne possède qu'un faible potentiel d'inhibition de transporteurs tels que la Multidrug Resistance Protein 1 (MDR1), les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP1B1 et OATP1B3), les transporteurs d'anions organiques (OAT1 et OAT3), les transporteurs de cations organiques (OCT2) ou la Multidrug Resistance-Associated Protein (MRP2). En outre, le tofacitinib s'est révélé être un substrat de la MDR1, mais pas un substrat de la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OCT1 ni de l'OCT2.

Une étude d'interactions menée chez des volontaires sains n'a révélé aucun effet du tofacitinib sur l'exposition systémique ou sur l'élimination rénale de la metformine (un indicateur d'une inhibition de l'OCT2). Des augmentations du taux de créatinine sérique, un substrat de l'OCT2, ont toutefois été observées chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde. De ce fait, la prudence est de mise, car l'exposition systémique aux substrats de l'OCT tels que la chloroquine peut être augmentée en cas d'utilisation concomitante de tofacitinib.

Des études *in vitro* montrent que le tofacitinib, à des concentrations 250 fois supérieures à la $C_{\max}$ totale à l'état d'équilibre obtenue à des doses de 5 mg et 10 mg 2x par jour, n'exerce pas d'inhibition significative de l'activité des principales uridine-5'-diphosphates glucuronyl transférases humaines métabolisant les médicaments (UGT, [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7]) chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, une arthrite psoriasique et une colite ulcéreuse. Chez des sujets sains de sexe féminin, l'administration concomitante avec du tofacitinib n'a eu aucun effet sur la PC de deux contraceptifs oraux, le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol.

L'administration concomitante de tofacitinib et de 15-25 mg de méthotrexate une fois par semaine n'a entraîné aucune diminution cliniquement significative de l'AUC et de la $C_{\max}$ du méthotrexate (respectivement de 10% et 13%).

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de Tofacitinib Devatis pendant la grossesse. Il n'existe pas de données sur le passage transplacentaire. Le tofacitinib s'est cependant avéré tératogène chez le rat et le lapin, et il a entraîné des effets sur la fertilité des rats femelles, sur la mise bas et sur le développement péri- et post-natal des jeunes rats (voir «Données précliniques»). Tofacitinib Devatis ne doit donc pas être administré pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Le tofacitinib était excrété dans le lait de rats allaitantes. On ignore si le tofacitinib passe dans le lait maternel humain. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Tofacitinib Devatis.

Fertilité

Il convient de demander aux femmes en âge de procréer de recourir à une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Tofacitinib Devatis et au moins 4 semaines après la dernière dose.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Effets indésirables

Polyarthrite rhumatoïde

Les données suivantes proviennent de 6 études multicentriques en double aveugle et contrôlées incluant au total 3 200 patients traités par tofacitinib.

Au total, 6 194 patients (phase 1, 2, 3 et études d'extension à long terme) ont été traités par différentes doses de tofacitinib pendant une durée moyenne de 3.13 ans, avec une exposition médicamenteuse cumulée totale de 19 405.8 années-patients sur la base de plus de 8 années d'exposition continue à tofacitinib.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment lors des 3 premiers mois étaient les suivants: céphalée, infections des voies aériennes supérieures, rhinopharyngite, hypertension, nausées et diarrhée.

La catégorie d'effets indésirables graves la plus fréquente était celle des infections graves.

Le taux d'interruptions de l'étude en raison d'effets indésirables était de 3.8%, la cause la plus fréquente étant des infections (zona, pneumonie).

Arthrite psoriasique

Les données suivantes proviennent de 2 études multicentriques contrôlées en double aveugle incluant au total 474 patients traités par tofacitinib. Tous les patients devaient être traités par une dose stable d'un csDMARD (la majorité a reçu du méthotrexate [78.2%]). Une autre étude clinique à

long terme, menée en ouvert, incluait 680 patients qui avaient préalablement participé à l'une des deux études cliniques contrôlées en double aveugle.

Parmi les 783 patients ayant reçu tofacitinib lors d'études cliniques, 665 patients ont été traités pendant 6 mois ou plus, dont 437 patients pendant un an ou plus, et parmi ceux-ci, 44 patients pendant 24 mois ou plus.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment lors des 3 premiers mois étaient les suivants: bronchite, diarrhée, dyspepsie, fatigue, céphalée, rhinopharyngite et pharyngite.

La catégorie d'effets indésirables graves la plus fréquente était celle des infections graves.

Le taux d'interruption de l'étude en raison d'effets indésirables était de 3.2%; l'infection ayant le plus fréquemment causé une interruption de l'étude était la sinusite.

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

Le tofacitinib 5 mg 2x par jour a été étudié chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active dans une étude clinique de phase 3 randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (étude AS-I) et dans une étude clinique de phase 2 randomisée, de recherche de dose, en double aveugle et contrôlée par placebo (étude AS-II).

Les données suivantes proviennent des études susmentionnées incluant au total 420 patients traités soit par tofacitinib 5 mg (AS-I et AS-II), soit par d'autres posologies.

Parmi les 316 patients traités par tofacitinib 5 mg 2x par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines, 253 patients ont été traités pendant 6 mois ou plus, et parmi ces 253 patients, 108 ont été traités pendant 12 mois ou plus.

Lors de spondylarthrite ankylosante active, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 16 premières semaines dans les études cliniques contrôlées (survenant chez $\geq 2\%$ des patients traités par tofacitinib 5 mg 2x par jour) étaient la diarrhée, la fatigue, la grippe, la rhinopharyngite, l'infection virale des voies respiratoires, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, la protéinurie et les céphalées.

Les effets indésirables rapportés à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines (n=316) dans les études cliniques étaient la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. Dans cette cohorte, 11 effets indésirables graves sont survenus chez 8 (1.9%) patients, les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés étant ceux de la catégorie des troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif.

Colite ulcéreuse

Les données suivantes proviennent de 4 études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo menées chez un total de 938 patients traités par tofacitinib.

En outre, la sécurité à long terme a fait l'objet d'une étude ouverte d'extension à long terme.

Les effets indésirables survenus chez au moins 2% des patients traités par tofacitinib 10 mg 2x par jour et dont le taux était supérieur d'au moins 1% au taux du groupe placebo étaient les suivants: taux sanguin de créatinine phosphokinase augmenté, rhinopharyngite, pyrexie et céphalée.

Les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections; l'effet indésirable grave le plus fréquent était une dégradation de la colite ulcéreuse.

Le motif d'interruption de l'étude le plus fréquent était une dégradation de la colite ulcéreuse. Si l'on ne prend pas en compte les interruptions de l'étude en raison d'une dégradation de la colite ulcéreuse, la proportion de patients ayant interrompu l'étude en raison d'un effet indésirable était inférieure à 5% dans tous les groupes tofacitinib et placebo de cette étude.

Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients traités par tofacitinib, toutes indications confondues, était cohérent.

Les effets indésirables sont classés par systèmes d'organes et, en fonction de leur fréquence, selon les catégories suivantes:

«Très fréquents» ($\geq 1/10$), «fréquents» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), «occasionnels» ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), «rares» ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), «très rares» ($< 1/10\ 000$).

Les indications de fréquence reposent sur les données regroupées des études randomisées de phase 3 sur toutes les indications et sur les données des études d'extension à long terme correspondantes.

Infections et infestations

Fréquents: rhinopharyngite, infection des voies urinaires, bronchite, zona, grippe, sinusite, pharyngite, pneumonie.

Occasionnels: herpes simplex, infection virale, gastro-entérite virale, cellulite (infection), pyélonéphrite, diverticulite, tuberculose.

Rares: sepsis, arthrite bactérienne (y compris arthrite bactérienne et arthrite infectieuse), pneumonie bactérienne, sepsis urinaire, infection à cytomégalovirus, encéphalite, fasciite nécrosante, tuberculose disséminée, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, bactériémie à staphylocoque, infection à mycobactérie atypique, bactériémie, pneumonie à pneumocoque.

Très rares: infection à complexe *Mycobacterium avium*, tuberculose du système nerveux central, méningite à cryptocoque.

*Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)**

Occasionnels: tumeur solide, cancer cutané non mélanocytaire ([NMSC], y compris carcinome basocellulaire et cancer épidermoïde), cancer du poumon.

Rares: lymphome.

*Voir «Description de certains effets indésirables» plus bas.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: anémie.

Occasionnels: leucopénie, neutropénie, lymphopénie.

Affections du système immunitaire

Occasionnels: hypersensibilité médicamenteuse (des réactions telles qu'angioœdème et urticaire ont été observées).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Occasionnels: prise de poids, hyperlipidémie, cholestérolémie augmentée, dyslipidémie, lipoprotéines de faible densité augmentées, déshydratation.

Affections psychiatriques

Occasionnels: insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquents: céphalée.

Occasionnels: paresthésie.

Affections cardiaques

Occasionnels: infarctus du myocarde.

Affections vasculaires

Fréquents: hypertension.

Occasionnels: thromboembolie veineuse, par ex. embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes et thromboses veineuses rétiniennes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: toux.

Occasionnels: dyspnée, congestion sinusienne.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: diarrhée, nausée, dyspepsie, douleur abdominale, vomissement, gastrite.

Affections hépatobiliaires

Occasionnels: enzymes hépatiques augmentées, gamma-glutamyltransférase augmentée, test hépatique anormal, stéatose hépatique, transaminases augmentées.

Rares: bilirubine sanguine augmentée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: rash, acné.

Occasionnels: prurit, érythème.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents: arthralgie, créatinine phosphokinase sanguine augmentée.

Occasionnels: douleur musculosquelettique, tendinite, tuméfaction articulaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: créatinine sanguine augmentée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: œdème périphérique, fièvre, fatigue.

Description de certains effets indésirables

Pathologies tumorales

Dans les six études cliniques contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde, pendant les 0 à 3 mois d'exposition pour 0 patient sous placebo et 3 patients (0.4 événement pour 100 années-patient) qui recevaient quotidiennement 2x 5 mg ou 10 mg de tofacitinib, des pathologies tumorales ont été rapportées, sans prise en compte du NMSC. La différence de taux entre les groupes de traitement (et l'intervalle de confiance à 95% correspondant) s'élevait à 0.4 (-0.05, 0.85) événement pour 100 années-patient pour le groupe cumulant les deux posologies quotidiennes de 2x 5 mg et 10 mg de tofacitinib moins le placebo.

Dans les six études cliniques contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde, pendant les 0 à 24 mois d'exposition pour 11 patients (0.6 événement pour 100 années-patient) qui recevaient quotidiennement 2x 5 mg de tofacitinib et pour 13 patients (0.7 événement pour 100 années-patient) qui recevaient quotidiennement 2x 10 mg de tofacitinib, des pathologies tumorales ont été rapportées, sans prise en compte du NMSC. La différence d'incidence entre les doses de tofacitinib (et l'intervalle de confiance à 95% correspondant) s'élevait à 0.09 (-0.45, 0.63) événement pour 100 années-patient pour le groupe sous 2x 10 mg par jour moins 2x 5 mg de tofacitinib par jour. Cinq de ces pathologies tumorales étaient des lymphomes survenus chez des patients traités par tofacitinib sur une période de 0 à 24 mois, dont 2 cas recevant 2x 5 mg par jour et 3 cas recevant 2x 10 mg par jour.

Les pathologies tumorales les plus fréquemment observées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans les études d'extension à long terme et d'autres études cliniques incluaient le cancer du poumon et le cancer du sein, des lymphomes, des mélanomes, le cancer colorectal, le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus, des cancers de l'endomètre, le cancer de l'estomac, le cancer de la vessie, le cancer de la thyroïde, le cancer du rein, des cancers de l'ovaire et des métastases avec tumeur primaire inconnue (voir «Mises en garde et précautions»). Dans de rares cas, d'autres pathologies tumorales comme des cancers du pancréas ont été observées dans des études cliniques et après la mise sur le marché.

Dans la population de sécurité atteinte d'arthrite psoriasique et issue des 2 études cliniques contrôlées de phase 3 et de l'étude d'extension à long terme (783 patients atteints d'arthrite psoriasique), le taux d'affections tumorales (sans prendre en considération les NMSC) était de 0.63 patient présentant des événements pour 100 années-patients (voir «Mises en garde et précautions»).

Cancer cutané non mélanocytaire (non-melanoma skin cancer, NMSC)

Dans des études cliniques contrôlées menées chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde traités par 5 mg de tofacitinib 2x jour, le taux d'incidence des NMSC (et l'intervalle de confiance à 95% correspondant) était de 0.58 (0.31, 1.07) événement pour 100 années-patients. Chez les patients traités par 10 mg de tofacitinib 2x par jour, elle était de 0.50 (0.26, 0.96) événement

pour 100 années-patients. Dans la population de sécurité issue d'études contrôlées et d'études d'extension à long terme, le taux d'incidence globale des NMSC pour tous les patients traités par tofacitinib était de 0.55 (0.45, 0.65) événement pour 100 années-patients.

Dans des études cliniques contrôlées menées chez des patients présentant une arthrite psoriasique traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour, le taux d'incidence des NMSC (et l'intervalle de confiance à 95% correspondant) était de 0.00 (0.00, 2.39) événement pour 100 années-patients. Dans la population de sécurité issue d'études contrôlées et d'études d'extension à long terme, le taux d'incidence global des NMSC pour tous les patients traités par tofacitinib était de 0.51 (0.14, 1.30) événement pour 100 années-patients.

Dans les études cliniques contrôlées sur le traitement d'entretien par 5 mg de tofacitinib 2x par jour chez des patients présentant une colite ulcéreuse, aucun NMSC n'a été rapporté. Chez les patients traités par 10 mg de tofacitinib 2x par jour, l'incidence du NMSC était de 1.91 (0.39, 5.59) événement pour 100 années-patients. Dans la population de sécurité issue d'études contrôlées sur le traitement d'induction et d'entretien et de l'étude d'extension à long terme, le taux d'incidence global des NMSC pour tous les patients traités par tofacitinib était de 0.67 (0.33, 1.19) événement pour 100 années-patients.

Chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané, des examens cutanés réguliers sont recommandés (voir «Mises en garde et précautions»).

Infections graves

Polyarthrite rhumatoïde

Dans les études cliniques contrôlées sur 6 et 24 mois, le taux d'incidence (patients présentant des événements pour 100 années-patients) des infections graves était de 1.7 dans le groupe traité par 5 mg de tofacitinib 2x par jour en monothérapie. Dans le groupe traité par 10 mg de tofacitinib 2x par jour en monothérapie, le taux d'incidence (patients présentant des événements pour 100 années-patients) était de 1.6. Dans le groupe placebo, aucun événement n'est survenu pour 100 années-patients et dans le groupe MTX, le taux d'incidence (patients présentant des événements pour 100 années-patients) était de 1.9.

Dans les études d'une durée de 6, 12 ou 24 mois, les taux d'incidence (patients présentant des événements pour 100 années-patients) des infections graves dans les groupes traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour et 10 mg de tofacitinib 2x par jour plus DMARD étaient respectivement de 3.6 et 3.4, contre 1.7 dans le groupe placebo plus DMARD.

Dans le groupe soumis à tout type d'exposition pour l'évaluation de la sécurité à long terme, les taux d'incidence globaux (patients présentant des événements pour 100 années-patients) des infections graves étaient de 2.4 dans le groupe traité par 5 mg de tofacitinib 2x par jour et de 3.0 dans le groupe traité par 10 mg de tofacitinib 2x par jour. Les infections graves les plus fréquentes étaient la pneumonie, le zona, les infections urinaires, la cellulite, la gastroentérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir «Mises en garde et précautions»).

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

Infections générales

Dans les études cliniques combinées de phases 2 et 3, pendant la période contrôlée par placebo allant jusqu'à 16 semaines, la fréquence des infections dans le groupe traité par tofacitinib 5 mg 2x par jour (185 patients) était de 27.6%. Dans les études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, la fréquence des infections chez les 316 patients traités par tofacitinib 5 mg 2x par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines était de 35.1%.

Infections graves

Dans les études cliniques combinées de phases 2 et 3, une infection grave (0.3%) (méningite aseptique) est survenue chez 316 patients traités par tofacitinib 5 mg 2x par jour pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines.

Colite ulcéreuse

Dans les études cliniques portant sur la CU, les taux d'incidence et les types d'infections graves étaient généralement similaires à ceux des groupes traités par le tofacitinib en monothérapie dans les études cliniques sur la PR.

Infections graves chez les patients âgés

Sur les 4 271 patients inclus dans les études I-VI sur la PR (voir «Pharmacodynamique»), 608 patients atteints de PR au total étaient âgés d'au moins 65 ans, parmi lesquels 85 patients étaient âgés d'au moins 75 ans. La fréquence des infections graves chez les patients âgés d'au moins 65 ans traités par tofacitinib était plus élevée que chez les patients âgés de moins de 65 ans (4.8 pour 100 années-patients contre 2.4 pour 100 années-patients).

Les infections étant généralement plus fréquentes dans la population âgée, la prudence est de rigueur lors du traitement des patients âgés (voir «Mises en garde et précautions»).

Infections graves survenues au cours d'une étude de sécurité non interventionnelle menée après l'autorisation

Les données d'une étude de sécurité non interventionnelle menée après l'autorisation portant sur l'utilisation du tofacitinib chez des patients atteints de PR provenant d'un registre (US CorEvitas) ont montré que le taux d'incidence des infections graves était numériquement plus élevé avec le comprimé à libération prolongée de 11 mg administré 1x par jour qu'avec le comprimé pelliculé de 5 mg administré 2x par jour. Les taux d'incidence non ajustés (patients présentant des événements pour 100 années-patients, IC à 95%) (c'est-à-dire non ajustés en fonction de l'âge ou du sexe) à partir de la disponibilité de chaque formulation 12 mois après le début du traitement étaient de 3.45 (1.93; 5.69) et 2.78 (1.74; 4.21) et, à 36 mois, 4.71 (3.08; 6.91) et 2.79 (2.01; 3.77) dans le groupe des utilisateurs du comprimé à libération prolongée de 11 mg 1x par jour et dans celui du comprimé

pelliculé de 5 mg 2x par jour, respectivement. Le hazard ratio non ajusté était de 1.30 (IC à 95%: 0.67; 2.50) à 12 mois et de 1.93 (IC à 95%: 1.15; 3.24) à 36 mois lors de l'utilisation du comprimé à libération prolongée de 11 mg 1x par jour en comparaison du comprimé pelliculé de 5 mg 2x par jour. Les données sont basées sur un petit nombre de patients présentant des événements avec des intervalles de confiance relativement larges et une durée de suivi limitée.

Études de sécurité menées après l'autorisation de mise sur le marché (Post-authorisation Safety Studies, PASS)

ORAL Surveillance

L'étude de sécurité ORAL surveillance (A3921133) était une vaste étude (n=4 362) randomisée, contrôlée contre comparateur actif, menée après l'autorisation de mise sur le marché (Post-Authorization Safety Study, PASS) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (défini comme un tabagisme actif, un diagnostic d'hypertension, un diabète sucré, des antécédents familiaux de coronaropathie précoce, des antécédents de pathologie vasculaire occlusive coronaire incluant des procédures de revascularisation, un pontage des artères coronaires, un infarctus du myocarde, un arrêt cardiaque, un angor instable, un syndrome coronarien aigu et la présence de manifestations extra-articulaires associées à la PR, par ex. nodules, syndrome de Sjögren, anémie inflammatoire chronique, manifestations pulmonaires). À l'inclusion dans l'étude, les patients devaient être traités par une dose fixe de méthotrexate; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude. La durée de tabagisme de la majorité (plus de 90%) des patients sous tofacitinib qui étaient fumeurs ou l'avaient été par le passé était supérieure à 10 ans, avec une médiane de respectivement 35.0 et 39.0 années de tabagisme.

Dans cette étude ouverte, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir 10 mg de tofacitinib 2x par jour, 5 mg de tofacitinib 2x par jour ou un inhibiteur du TNF (soit 50 mg d'étanercept 1x par semaine, soit 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines). Les co-critères principaux d'évaluation étaient la survenue des tumeurs malignes reconnues (à l'exclusion du cancer cutané non mélanocytaire, NMSC) et des événements cardiovasculaires indésirables graves (major adverse cardiovascular events, MACE) reconnus. L'évaluation de l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été réalisées en aveugle. Il s'agissait d'une étude événement-dépendante dans laquelle au moins 1 500 patients devaient être suivis pendant 3 ans. Le traitement à l'étude par 10 mg de tofacitinib 2x par jour a été arrêté et les patients sont passés à 5 mg 2x par jour, car un signal dose-dépendant d'événements thromboemboliques veineux (ETEV) a été constaté. Pour les patients du bras traité par 10 mg de tofacitinib 2x par jour, les données collectées avant et après le changement de dose ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial. Les résultats finaux pour les MACE, l'infarctus du myocarde, les tumeurs malignes à l'exclusion du NMSC, le cancer du poumon, les lymphomes, les ETEV, les infections sévères et la mortalité sont mentionnés ci-dessous pour chaque bras de traitement randomisé.

MACE (y compris infarctus du myocarde)

Une augmentation des infarctus du myocarde non fatals a été observée chez les patients traités par le tofacitinib en comparaison du traitement par inhibiteurs du TNF.

Tableau 1: Taux d'incidence et hazard ratio des MACE et de l'infarctus du myocarde

	<i>Tofacitinib à raison de 5 mg 2x par jour</i>	<i>Tofacitinib à raison de 10 mg 2x par jour^a</i>	<i>Tofacitinib aux deux doses^b</i>	<i>Inhibiteur du TNF (TNFi)</i>
MACE^c				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.91 (0.67; 1.21)	1.05 (0.78; 1.38)	0.98 (0.79; 1.19)	0.73 (0.52; 1.01)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.24 (0.81; 1.91)	1.43 (0.94; 2.18)	1.33 (0.91; 1.94)	
IDM fatal^c				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.00 (0.00; 0.07)	0.06 (0.01; 0.18)	0.03 (0.01; 0.09)	0.06 (0.01; 0.17)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	0.00 (0.00; Inf)	1.03 (0.21; 5.11)	0.50 (0.10; 2.49)	
IDM non fatal^c				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.37 (0.22; 0.57)	0.33 (0.19; 0.53)	0.35 (0.24; 0.48)	0.16 (0.07; 0.31)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	2.32 (1.02; 5.30)	2.08 (0.89; 4.86)	2.20 (1.02; 4.75)	

^a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour comprend les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg 2x par jour au tofacitinib 5 mg 2x par jour en raison de l'amendement de l'étude.

^b Données combinées du tofacitinib 5 mg 2x par jour et du tofacitinib 10 mg 2x par jour.

^c Basé sur les événements survenus pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant l'arrêt du traitement.

Abréviations: MACE=événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IDM=infarctus du myocarde, TNF=facteur de nécrose tumorale, IR=taux d'incidence, HR=hazard ratio, IC=intervalle de confiance, AP=années-patients, Inf=infini.

Les facteurs prédictifs suivants de survenue de l'IDM (fatal et non fatal) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective: âge ≥65 ans, homme, tabagisme actif ou antécédents de tabagisme, diabète et antécédents de coronaropathie (incluant l'infarctus du myocarde, la coronaropathie, l'angor stable ou les procédures de revascularisation coronariennes) (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes, en particulier du cancer du poumon et des lymphomes, ainsi que du NMSC a été observée chez les patients traités par le tofacitinib en comparaison des inhibiteurs du TNF.

Tableau 2: Taux d'incidence et hazard ratio des tumeurs malignes à l'exclusion du NMSC

	<i>Tofacitinib à raison de 5 mg 2x par jour</i>	<i>Tofacitinib à raison de 10 mg 2x par jour^b</i>	<i>Tofacitinib aux deux doses^c</i>	<i>Inhibiteur du TNF (TNFi)</i>
Tumeurs malignes à l'exclusion du NMSC^a				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	1.13 (0.87; 1.45)	1.13 (0.86; 1.45)	1.13 (0.94; 1.35)	0.77 (0.55; 1.04)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.47 (1.00; 2.18)	1.48 (1.00; 2.19)	1.48 (1.04; 2.09)	
Cancer du poumon^a				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.23 (0.12; 0.40)	0.32 (0.18; 0.51)	0.28 (0.19; 0.39)	0.13 (0.05; 0.26)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.84 (0.74; 4.62)	2.50 (1.04; 6.02)	2.17 (0.95; 4.93)	
Lymphome^a				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.07 (0.02; 0.18)	0.11 (0.04; 0.24)	0.09 (0.04; 0.17)	0.02 (0.00; 0.10)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	3.99 (0.45; 35.70)	6.24 (0.75; 51.86)	5.09 (0.65; 39.78)	
NMSC^a				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.61 (0.41; 0.86)	0.69 (0.47; 0.96)	0.64 (0.50; 0.82)	0.32 (0.18; 0.52)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.90 (1.04; 3.47)	2.16 (1.19; 3.92)	2.02 (1.17; 3.50)	
Carcinome basocellulaire^a				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.37 (0.22; 0.58)	0.33 (0.19; 0.54)	0.35 (0.24; 0.49)	0.26 (0.14; 0.44)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.43 (0.71; 2.90)	1.28 (0.61; 2.66)	1.36 (0.72; 2.56)	
Carcinome épidermoïde cutané^a				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.29 (0.16; 0.48)	0.45 (0.29; 0.69)	0.37 (0.26; 0.51)	0.16 (0.07; 0.31)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.82 (0.77; 4.30)	2.86 (1.27; 6.43)	2.32 (1.08; 4.99)	

^a Pour les affections malignes autres que le NMSC, le cancer du poumon et le lymphome, sur la base des événements survenus pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour les NMSC, sur la base des événements survenus pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant l'arrêt du traitement.

^b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour comprend les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg 2x par jour au tofacitinib 5 mg 2x par jour en raison de l'amendement de l'étude.

^c Données combinées du tofacitinib 5 mg 2x par jour et du tofacitinib 10 mg 2x par jour.

Abréviations: NMSC=cancer cutané non mélanocytaire, TNF=facteur de nécrose tumorale, IR=taux d'incidence, HR=hazard ratio, IC=intervalle de confiance, AP=années-patients.

Les facteurs prédictifs suivants de survenue des tumeurs malignes à l'exclusion du NMSC ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective: âge ≥65 ans, tabagisme actif ou antécédents de tabagisme (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Mortalité

Dans l'étude de sécurité A3921133, l'incidence de la mortalité globale était plus élevée chez les patients traités par 10 mg de tofacitinib 2x par jour en comparaison de ceux traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour ou par des inhibiteurs du TNF (Tableau 3).

Tableau 3: Taux d'incidence et hazard ratio de la mortalité^a

	Tofacitinib à raison de 5 mg 2x par jour	Tofacitinib à raison de 10 mg 2x par jour ^b	Tofacitinib aux deux doses ^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Mortalité globale				
IR (IC à 95%) pour 100 AP	0.50 (0.33; 0.74)	0.80 (0.57; 1.09)	0.65 (0.50; 0.82)	0.34 (0.20; 0.54)
HR (IC à 95%) vs TNFi	1.49 (0.81; 2.74)	2.37 (1.34; 4.18)	1.91 (1.12; 3.27)	
Infections d'issue fatale				
IR (IC à 95%) pour 100 AP	0.08 (0.02; 0.20)	0.18 (0.08; 0.35)	0.13 (0.07; 0.22)	0.06 (0.01; 0.17)
HR (IC à 95%) vs TNFi	1.30 (0.29; 5.79)	3.10 (0.84; 11.45)	2.17 (0.62; 7.62)	
Événements cardiovasculaires d'issue fatale				
IR (IC à 95%) pour 100 AP	0.25 (0.13; 0.43)	0.41 (0.25; 0.63)	0.33 (0.23; 0.46)	0.20 (0.10; 0.36)
HR (IC à 95%) vs TNFi	1.26 (0.55; 2.88)	2.05 (0.96; 4.39)	1.65 (0.81; 3.34)	
Tumeurs malignes d'issue fatale				
IR (IC à 95%) pour 100 AP	0.10 (0.03; 0.23)	0.00 (0.00; 0.08)	0.05 (0.02; 0.12)	0.02 (0.00; 0.11)
HR (IC à 95%) vs TNFi	4.88 (0.57; 41.74)	0 (0.00; Inf)	2.53 (0.30; 21.64)	

^a Sur la base des événements survenus pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant l'arrêt du traitement.

^b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour comprend les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg 2x par jour au tofacitinib 5 mg 2x par jour en raison de l'amendement de l'étude.

^c Données combinées du tofacitinib 5 mg 2x par jour et du tofacitinib 10 mg 2x par jour.

Événements thromboemboliques

Tableau 4: Taux d'incidence et hazard ratio des événements thromboemboliques

	Tofacitinib à raison de 5 mg 2x par jour	Tofacitinib à raison de 10 mg 2x par jour ^a	Tofacitinib aux deux doses ^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
TEV^c				
IR (IC à 95%) pour 100 AP	0.33 (0.19; 0.53)	0.70 (0.49; 0.99)	0.51 (0.38; 0.67)	0.20 (0.10; 0.37)
HR (IC à 95%) vs TNFi	1.66 (0.76; 3.63)	3.52 (1.74; 7.12)	2.56 (1.30; 5.05)	
EP^c				

Information professionnelle des médicaments à usage humain

<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.17 (0.08; 0.33)	0.50 (0.32; 0.74)	0.33 (0.23; 0.46)	0.06 (0.01; 0.17)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	2.93 (0.79; 10.83)	8.26 (2.49; 27.43)	5.53 (1.70; 18.02)	
TVP^c				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.21 (0.11; 0.38)	0.31 (0.17; 0.51)	0.26 (0.17; 0.38)	0.14 (0.06; 0.29)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.54 (0.60; 3.97)	2.21 (0.90; 5.43)	1.87 (0.81; 4.30)	
ETA^c				
<i>IR (IC à 95%) pour 100 AP</i>	0.92 (0.68; 1.22)	0.94 (0.68; 1.25)	0.93 (0.75; 1.14)	0.82 (0.59; 1.12)
<i>HR (IC à 95%) vs TNFi</i>	1.12 (0.74; 1.70)	1.14 (0.75; 1.74)	1.13 (0.78; 1.63)	

^a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg 2x/jour comprend les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg 2x/jour au tofacitinib 5 mg 2x/jour en raison de l'amendement de l'étude.

^b Données combinées de tofacitinib 5 mg 2x/jour et de tofacitinib 10 mg 2x/jour.

^c Sur la base des événements survenus pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant l'arrêt du traitement.

Abréviations: ETA=événements thromboemboliques artériels, TEV=événements thromboemboliques veineux, EP=embolie pulmonaire, TVP=thrombose veineuse profonde, TNF=facteur de nécrose tumorale, IR=taux d'incidence, HR=hazard ratio, IC=intervalle de confiance, AP=années-patients

La majorité (97%) des patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée présentaient des facteurs de risque de TEV.

Perforations gastro-intestinales

Les taux d'incidence (événements pour 100 années-patients; IC à 95%) des perforations gastro-intestinales étaient de 0.17 (0.08; 0.33) pour 5 mg de tofacitinib 2x par jour, 0.10 (0.03; 0.24) pour 10 mg de tofacitinib 2x par jour, 0.14 (0.08; 0.23) pour tous les groupes sous tofacitinib (5 mg 2x par jour et 10 mg 2x par jour combinés) et 0.08 (0.02; 0.20) pour les inhibiteurs du TNF. En comparaison des inhibiteurs du TNF, le HR (IC à 95 %) était de 2.20 (0.68; 7.15) pour 5 mg de tofacitinib 2x par jour, de 1.29 (0.35; 4.80) pour 10 mg de tofacitinib 2x par jour et de 1.76 (0.58; 5.34) pour tous les groupes sous tofacitinib.

Fractures

Les taux d'incidence (événements pour 100 années-patients; IC à 95%) des fractures était respectivement de 2.79 (2.34; 3.30), 2.87 (2.40; 3.40), 2.83 (2.50; 3.19) et 2.27 (1.87; 2.74) pour 5 mg de tofacitinib 2x par jour, pour 10 mg de tofacitinib 2x par jour, pour tous les groupes sous tofacitinib (5 mg 2x par jour et 10 mg 2x par jour combinés) et les inhibiteurs du TNF. En comparaison des inhibiteurs du TNF, le HR (IC à 95%) était respectivement de 1.23 (0.96; 1.58), 1.26 (0.97; 1.62) et

1.24 (0.99; 1.55) pour tofacitinib 5 mg 2x par jour, pour tofacitinib 10 mg 2x par jour et pour tous les groupes sous tofacitinib.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucune expérience concernant un surdosage par Tofacitinib Devatis n'est disponible. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Un traitement symptomatique est recommandé.

Propriétés/Effets

Code ATC

L04AF01

Immunosuppresseur sélectif.

Mécanisme d'action

Le tofacitinib est un inhibiteur sélectif de la famille des Janus kinases (JAK1, JAK2, JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, TyK2). Au niveau cellulaire, là où la transmission des signaux par les Janus kinases est dépendante de la dimérisation des récepteurs, le tofacitinib inhibe préférentiellement la transmission des signaux par des hétérodimères des récepteurs JAK3 et/ou JAK1 avec une sélectivité fonctionnelle contre les récepteurs formés de dimères de JAK2. L'inhibition de JAK1 et de JAK3 par le tofacitinib a pour conséquence le blocage de la transmission des signaux par les récepteurs des cytokines disposant de cette chaîne gamma commune (récepteurs de l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21). Ces cytokines participent essentiellement à l'activation, la prolifération et la fonction des lymphocytes, provoquant ainsi une modulation de différents aspects de la réponse immunitaire. Par ailleurs, l'inhibition de JAK1 entraîne une diminution de la transmission des signaux par des cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IFN- γ . À des concentrations plus élevées, l'inhibition de la transmission des signaux JAK2 pourrait provoquer une inhibition de la transmission des signaux de l'érythropoïétine.

Pharmacodynamique

Polyarthrite rhumatoïde

Des diminutions dose-dépendantes du nombre de cellules natural killer (NK) (CD15/56⁺), avec un effet maximal environ 8-10 semaines après l'instauration du traitement, ont été mises en évidence. Après l'arrêt du traitement, ces modifications s'étaient généralement normalisées en l'espace de 2 à

6 semaines. Le traitement par tofacitinib s'accompagnait d'une augmentation dose-dépendante des lymphocytes B. Les variations du nombre de lymphocytes T circulants et de leurs sous-groupes (CD3⁺, CD4⁺ et CD8⁺) étaient minimales.

Après un traitement au long cours (durée moyenne du traitement par tofacitinib d'environ 5 ans), le nombre de CD4⁺ et de CD8⁺ a montré un recul moyen de 28% et 27% en comparaison du début de l'étude. Contrairement au recul observé après une administration de courte durée, le nombre de cellules natural killer CD16/56⁺ a montré une augmentation moyenne de 73% par en comparaison du début de l'étude. Le nombre de lymphocytes B CD19⁺ n'a pas augmenté davantage après un traitement au long cours par tofacitinib. Ces modifications sont revenues aux valeurs initiales lors d'une interruption temporaire du traitement. Les variations des taux d'IgG, d'IgM et d'IgA étaient minimales.

Après l'instauration du traitement par tofacitinib, une diminution rapide de la protéine C réactive (CRP) sérique a été observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde; cette diminution a persisté pendant toute la durée du traitement et ne s'est pas normalisée complètement en l'espace de 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Arthrite psoriasique

Chez les patients atteints d'arthrite psoriasique active, des modifications similaires des lymphocytes T, des lymphocytes B et de la CRP sérique ont été observées, cependant aucune réversibilité n'a été étudiée. Le taux total d'immunoglobuline sérique n'a pas été estimé chez les patients atteints d'arthrite psoriasique.

Analyses de laboratoire

Tests d'enzymes hépatiques

Dans l'étude PASS susmentionnée, les pourcentages de patients du bras de traitement sous 5 mg de tofacitinib 2x par jour présentant au moins une augmentation de l'ALAT par rapport à l'inclusion >1x LSN, 3x LSN et 5x LSN étaient respectivement de 52.83, 6.01 et 1.68. Dans le bras de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour, les pourcentages étaient respectivement de 54.46, 6.54 et 1.97. Dans les bras de tous les groupes de traitement par tofacitinib (cumulant les deux posologies, 5 mg 2x par jour et 10 mg 2x par jour), les pourcentages étaient respectivement de 53.64, 6.27 et 1.82. Dans le bras de traitement par inhibiteurs du TNF, les pourcentages étaient respectivement de 43.33, 3.77 et 1.12.

Les pourcentages des patients dans le bras de traitement par tofacitinib 5 mg 2x par jour présentant au moins une augmentation de l'ASAT par rapport à l'inclusion >1x LSN, 3x LSN et 5x LSN étaient respectivement de 45.84, 3.21 et 0.98. Dans le bras de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour, les pourcentages étaient respectivement de 51.58, 4.57 et 1.62. Dans les bras de tous les groupes de traitement par tofacitinib (cumulant les deux posologies, 5 mg 2x par jour et 10 mg 2x par jour), les

pourcentages étaient respectivement de 48.70, 3.89 et 1.30. Dans le bras de traitement par inhibiteurs du TNF, les pourcentages étaient respectivement de 37.18, 2.38 et 0.70.

Lipides

Dans l'étude PASS susmentionnée, après 12 mois, le taux de cholestérol LDL dans le bras de traitement par tofacitinib 5 mg 2x par jour a augmenté en moyenne de 13.80%, dans le bras de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour en moyenne de 17.04% et dans le bras de traitement par inhibiteurs du TNF en moyenne de 5.50%. Après 24 mois, l'augmentation moyenne des pourcentages était respectivement de 12.71, 18.14 et 3.64.

Après 12 mois, le taux de cholestérol HDL dans le bras de traitement par tofacitinib 5 mg 2x par jour avait augmenté en moyenne de 11.71%, dans le bras de traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour en moyenne de 13.63% et dans le bras de traitement par inhibiteurs du TNF en moyenne de 2.82%. Après 24 mois, l'augmentation moyenne des pourcentages était respectivement de 11.58, 13.54 et 1.42.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de tofacitinib a été étudiée dans cinq études multicentriques, randomisées, en double aveugle, ayant inclus des patients de plus de 18 ans atteints d'une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée d'après les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Au moment de la randomisation, les patients présentaient au moins 4-6 articulations sensibles au toucher et 4-6 articulations gonflées. Les patients ayant présenté une réponse insuffisante aux DMARD ont reçu tofacitinib à la dose de 5 ou 10 mg 2x par jour, soit en monothérapie (étude I, 610 patients), soit en association avec des DMARD (étude II, 792 patients) ou en association avec du méthotrexate (MTX) lorsqu'une réponse insuffisante au MTX avait auparavant été constatée (étude III, 717 patients et étude IV, 797 patients), ou en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à au moins un agent biologique anti-TNF autorisé (étude V, 399 patients). Dans chaque étude, un traitement actif a été attribué, en aveugle, aux patients sous placebo après 3 (études I et V) ou 6 mois (études II, III, IV). Les critères d'évaluation principaux de ces cinq études étaient la proportion de patients avec une réponse ACR20 (à 3 mois dans l'étude I et dans l'étude V et à 6 mois dans les études II, III et IV), la variation du HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) à 3 mois et la proportion de patients ayant atteint un DAS28 (Disease Activity Score 28-4[ESR]) <2.6 (à 3 mois dans les études I et V et à 6 mois dans les études II, III et IV).

Réponse clinique

Réponse ACR

Chez les patients traités par 5 ou 10 mg de tofacitinib 2x par jour, de meilleurs taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement significatifs en comparaison des patients des groupes

placebo, ont été observés à 3 et à 6 mois dans toutes les études. Dans les cinq études, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 des patients traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour étaient de 42-61%, 27-34% et 8-15%, ceux des patients traités par 10 mg de tofacitinib 2x par jour étaient de 48-66%, 28-37% et 11-20%, et ceux des patients sous placebo étaient de 24-27%, 7-13% et 2-6%. Dans l'étude IV, le taux de réponse ACR20/50/70 a été maintenu du mois 12 au mois 24.

Dans les études I, II et V, une amélioration du taux de réponse ACR20 par rapport au placebo était mise en évidence en l'espace de 2 semaines.

Lors des périodes contrôlées de 3 mois (études I et V) et de 6 mois (études II, III et IV), les patients traités par 10 mg de tofacitinib 2x par jour présentaient des taux de réponse plus élevés que ceux traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour.

Dans l'étude III, les taux de réponse ACR70 à 6 mois étaient significativement plus élevés chez les patients sous 5 mg et 10 mg de tofacitinib 2x par jour que chez ceux sous adalimumab.

L'effet du traitement était comparable chez les patients, indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du nombre de traitements antérieurs ou du statut de la maladie. La durée jusqu'à l'apparition de l'effet était courte (seulement 2 semaines dans les études I, II et V) et l'ampleur de la réponse augmentait avec la poursuite du traitement. De même que pour la réponse ACR globale des patients traités par 5 mg ou 10 mg de tofacitinib 2x par jour, des améliorations des différentes composantes de la réponse ACR (nombre d'articulations sensibles au toucher et gonflées; évaluation globale par le patient et par le médecin; indice de handicap; évaluation de la douleur et CRP) ont été observées dans toutes les études par rapport aux valeurs à l'inclusion et en comparaison des patients ayant reçu le placebo plus MTX ou un autre DMARD.

Réponse DAS28-4(ESR)

Après 3 mois, des diminutions significatives du DAS28-4(ESR) par rapport à l'inclusion sont apparues chez les patients traités par 5 mg et 10 mg de tofacitinib: amélioration moyenne resp. de 1.8-2.0 et 1.9-2.2 contre 0.7-1.1 chez les patients ayant reçu un placebo. Dans les études II, III et IV, la proportion de patients avec une rémission clinique correspondant à un DAS28 (DAS28-4[ESR] <2.6) après 6 mois était significativement plus élevée chez les patients traités par 5 mg et 10 mg de tofacitinib (6-9% resp. 13-16%) que chez les patients ayant reçu un placebo (1-3%). Une analyse des données regroupées des études de phase 3 a montré que les effets positifs de la dose de 10 mg 2x par jour sur plusieurs paramètres d'évaluation des signes et des symptômes étaient plus marqués que ceux de la dose de 5 mg 2x par jour: amélioration par rapport au début de l'étude (taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70), variation moyenne du DAS28 par rapport au début de l'étude et atteinte d'un statut d'activité de la maladie (DAS28-4[ESR]) avec une valeur cible <2.6 ou ≤3.2. Pour les paramètres plus rigoureux, c.-à-d. réponse ACR70 et obtention d'un DAS28-4(ESR) <2.6, la dose de 10 mg présentait de plus grands avantages que celle de 5 mg.

Capacité fonctionnelle physique et résultats liés à l'état de santé

En comparaison du placebo, l'amélioration de la capacité fonctionnelle physique, mesurée à l'aide du HAQ-DI à 3 mois (études I, II, III et V) et à 6 mois (études II et III) par rapport à l'inclusion était significativement plus importante chez les patients ayant reçu tofacitinib. Après 3 mois, les modifications moyennes du HAQ-DI (selon la méthode des moindres carrés) par rapport à la valeur initiale étaient de 0.4-0.55 pour 5 mg de tofacitinib 2x par jour, de 0.46-0.61 pour 10 mg de tofacitinib 2x par jour et de 0.15-0.24 pour le placebo.

Dans les études I et II, des améliorations significativement plus importantes en comparaison du placebo étaient observées dès 2 semaines.

Les patients traités par tofacitinib présentaient en outre, en comparaison du placebo, des améliorations de la qualité de vie liée à l'état de santé (Short Form Health Survey; SF-36), de la fatigue (FACIT-F), de la qualité du sommeil (Medical Outcomes Study Sleep; MOS Sleep) et de la productivité au travail (Work Limitations Questionnaire; WLQ).

Arthrite psoriasique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de tofacitinib ont été étudiées dans 2 études multicentriques, randomisées, en double aveugle de phase 3 menées chez 816 patients de plus de 18 ans. Tous les patients avaient une arthrite psoriasique active sur la base des critères de classification de l'arthrite psoriasique (CASPAR) sur une période de 6 mois, au moins 3 articulations sensibles/douloureuses et au moins 3 articulations gonflées et un psoriasis en plaques actif. Les patients de l'étude PsA-I (12 mois) montraient une réponse insuffisante à au moins 1 csDMARD et n'avaient pas été traités au préalable par un DMARD biologique inhibiteur de TNF (TNFi). En revanche, les patients de l'étude PsA-II (6 mois) montraient une réponse insuffisante à au moins un TNFi autorisé. Les patients recevaient 5 mg de tofacitinib 2x par jour ou un placebo, et dans l'étude PsA-I, 40 mg d'adalimumab 1x toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée. Tofacitinib était administré en association avec une dose constante de DMARD synthétique conventionnel (csDMARD; les patients recevaient du méthotrexate [79%], de la sulfasalazine [13%], du léflunomide [7%] ou d'autres csDMARD [1%]).

L'administration supplémentaire d'une dose faible et constante d'un corticostéroïde oral (21% recevaient une dose correspondant à ≤ 10 mg/jour de prednisone) et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS; chez 57% des patients) était permise. Après 3 mois, les patients sous placebo des deux études ont été répartis à l'aveugle dans un groupe de traitement prédéfini par tofacitinib à une posologie de 5 mg 2x par jour.

Dans les deux études cliniques, les critères d'évaluation principaux étaient la réponse ACR20 et la modification de l'HAQ-DI à 3 mois.

Réponse clinique

Réponse ACR

À 3 mois, les patients traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour montraient, dans l'étude PsA-I, un taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 supérieur ($p \leq 0.05$) par rapport aux patients du groupe

placebo, et dans l'étude PsA-II un taux de réponse ACR20 et ACR50 supérieur. Dans l'étude PsA-II, le taux de réponse ACR70 était également supérieur chez les patients traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour par rapport aux patients du groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0.05$). Dans les études PsA-I/PsA-II, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 pour les patients traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour étaient respectivement de 50/50%, 28/30% et 17/17%, pour les patients traités par placebo, respectivement de 33/24%, 10/15% et 5/10%, et pour les patients traités par 40 mg d'adalimumab 1x toutes les deux semaines, respectivement de 52%, 33% et 19% (uniquement étude PsA-I).

Dans les deux études, des taux de réponse ACR20 significativement plus élevés étaient observés en l'espace de 2 semaines pour tofacitinib en comparaison du groupe placebo, et ceux-ci se maintenaient ou s'amélioraient encore à 3 mois et jusqu'à la fin de l'étude correspondante.

Les taux de réponse sous tofacitinib étaient indépendants de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'activité de la maladie au début de l'étude et du sous-type d'arthrite psoriasique.

De même que pour la réponse ACR globale des patients traités par 5 mg de tofacitinib 2x par jour, des améliorations des différentes composantes de la réponse ACR ont été observées à 3 mois en comparaison des valeurs à l'inclusion, y compris le nombre d'articulations sensibles/douloureuses et gonflées, l'évaluation par le patient de la douleur due à l'arthrite, l'évaluation globale de l'arthrite par le patient et le médecin, l'HAQ-DI et la mesure de la CRP par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Enthésite et dactylite

Il existe des données en faveur d'une efficacité de tofacitinib dans l'enthésite et la dactylite.

Capacité fonctionnelle physique et résultats liés à l'état de santé

En comparaison du placebo, dans les deux études, l'amélioration de la capacité fonctionnelle physique, mesurée à l'aide du HAQ-DI à 3 mois par rapport à la valeur initiale était plus importante ($p \leq 0.05$) chez les patients ayant reçu 5 mg de tofacitinib 2x par jour. Les modifications par rapport à la valeur initiale chez les patients ayant reçu 5 mg de tofacitinib 2x par jour se maintenaient ou s'amélioraient jusqu'à la fin de l'étude.

À 3 mois, le taux de réponse HAQ-DI (une réponse étant définie par une diminution par rapport à la valeur initiale ≥ 0.35) dans l'étude PsA-I/PsA-II était de 53/50%, 31/28% et 53% respectivement chez les patients recevant 5 mg de tofacitinib 2x par jour, le placebo et 40 mg d'adalimumab 1x toutes les deux semaines (uniquement étude PsA-I).

À 3 mois, les patients traités par tofacitinib présentaient également des améliorations plus importantes et nominalement statistiquement significatives en comparaison de l'inclusion, sur le plan de l'évaluation de la qualité de vie liée à l'état de santé (Short Form Health Survey; SF-36 domaine de capacité fonctionnelle physique et résumé des composantes physiques) et de la fatigue

(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue FACIT-F), qui se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude.

Symptômes cutanés

Les signes d'un succès thérapeutique en cas de symptômes cutanés de l'arthrite psoriasique ont été évalués à l'aide du score PASI 75 ($\geq 75\%$ d'amélioration par rapport à la valeur initiale selon le Psoriasis Area and Severity Index) chez des patients atteints d'arthrite psoriasique active, qui présentaient une BSA (body surface area) psoriasique globale $\geq 3\%$. Dans l'étude PsA-I, les taux de réponse PASI 75 à 3 mois pour 5 mg de tofacitinib 2x par jour étaient supérieurs par rapport au placebo. Dans l'étude PsA-II, les taux de réponse PASI 75 à 3 mois pour 5 mg de tofacitinib 2x par jour étaient supérieurs par rapport au placebo (mais non statistiquement significatifs). Après 3 mois, le succès thérapeutique se maintenait dans ce domaine ou s'améliorait jusqu'à la fin de l'étude.

Spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

Une étude de confirmation contrôlée par placebo (étude AS-I) a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de tofacitinib en cas de SA.

L'étude AS-I était un essai thérapeutique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 48 semaines, portant sur 269 patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante à au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (réponse clinique insuffisante ou intolérance). Les patients présentaient une maladie active, définie par l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) et un score de douleur dorsale (BASDAI question 2) ≥ 4 , malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes ou DMARD. Un traitement concomitant avec des doses stables de cDMARDs, d'AINS ou de corticostéroïdes (≤ 10 mg/j) était autorisé. Les patients ont été randomisés et traités en aveugle pendant 16 semaines par tofacitinib 5 mg 2x par jour ou par placebo. Ensuite, tous sont passés à tofacitinib 5 mg 2x par jour pendant 32 semaines supplémentaires. Le critère d'évaluation primaire était l'évaluation du pourcentage de patients ayant obtenu une réponse à l'ASAS20 à la semaine 16.

Environ 7% et 21% des patients ont également pris du méthotrexate ou de la sulfasalazine entre le début de l'étude et la semaine 16. Les patients ont été autorisés à recevoir une faible dose stable de corticostéroïdes oraux (8.6% en ont reçu) et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (81.8% en ont reçu) du début de l'étude jusqu'à la semaine 48. 22% des patients ont eu une réponse insuffisante à 1 ou 2 inhibiteurs du TNF.

Réponse clinique

Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à au moins un inhibiteur du TNF (TNFi) et qui ont été traités avec 5 mg de tofacitinib 2 fois par jour ont obtenu des taux de réponse ASA20 et ASAS40 plus élevés à la semaine 16 que les patients du groupe placebo (Tableau 5).

Tableau 5: Réponses ASAS20 et ASAS40 à la semaine 16, étude AS-I

	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2x par jour	Différence par rapport au placebo (IC à 95%)
Patients RI-TNFi (N)	N = 30	N = 29	
Réponse ASAS20, %	17	41	25 (2, 47)
Réponse ASAS40, %	7	28	21 (2, 39)

Abréviations: IC = intervalle de confiance; RI-TNFi = Réponse insuffisante à l'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale.

Colite ulcéreuse

Le programme de développement clinique de phase 3 de tofacitinib sur le traitement de la colite ulcéreuse comprenait 3 études de confirmation (l'étude UC-I, l'étude UC-II et l'étude UC-III) ainsi qu'une étude ouverte d'extension à long terme (l'étude UC-IV).

Réponse clinique

La sécurité et l'efficacité de tofacitinib dans l'induction et le maintien de la rémission ont été étudiée dans 3 études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo: 2 études d'induction identiques (durée de 8 semaines; études UC-I et UC-II) et une étude d'entretien (durée de 52 semaines; étude UC-III). Ces études pivot incluaient des patients adultes présentant une colite ulcéreuse active modérée à sévère (score Mayo total de 6 à 12, sous-score endoscopique d'au moins 2, sous-score d'hémorragie rectale d'au moins 1) chez lesquels au moins un des traitements suivants avait échoué ou n'avait pas été toléré: corticostéroïdes oraux ou intraveineux, azathioprine, 6-MP ou antagoniste du TNF. L'activité de la maladie a été évaluée à l'aide du score Mayo (0 à 12) composé de 4 sous-scores (0 à 3 pour chacun des sous-scores): fréquence des selles, hémorragie rectale, bilan endoscopique et évaluation médicale globale (dans ces études, un sous-score endoscopique de 2 incluait la friabilité tous degrés confondus).

Les patients étaient autorisés à prendre des aminosalicylates et des corticostéroïdes oraux (jusqu'à 25 mg d'équivalent prednisone par jour) à une posologie stable. Au début de l'étude UC-III, les corticostéroïdes devaient être arrêtés progressivement. Dans les études, tofacitinib était administré en monothérapie (c.-à-d. sans administration concomitante de substances biologiques et immunosuppressives) de la colite ulcéreuse.

Outre les études mentionnées précédemment, la sécurité et l'efficacité de tofacitinib ont également été étudiées dans une étude ouverte d'extension à long terme (l'étude UC-IV). Les patients autorisés à participer à cette étude étaient des patients qui avaient terminé l'une des études d'induction (étude UC-I ou UC-II) et qui n'avaient pas montré de réponse clinique dans cette étude, ainsi que les patients ayant terminé l'étude d'entretien (étude UC-III) ou l'ayant arrêtée prématurément en raison

d'un échec thérapeutique. Lorsque des patients issus des études UC-I et UC-II ne montraient aucune réponse clinique après 8 semaines de participation à l'étude UC-IV, ils devaient arrêter l'étude UC-IV. Au début de l'étude UC-IV, les corticostéroïdes devaient être arrêtés progressivement.

Études d'induction (études UC-I et UC-II)

Dans les études UC-I et UC-II, 1 139 patients ont été randomisés (respectivement 598 et 541 patients) et ont reçu soit tofacitinib 10 mg 2x par jour soit un placebo (selon un rapport de 4:1). Dans les études UC-I et UC-II, respectivement 51.7%, 73.2% et 71.9% des patients avaient connu un échec ou une intolérance à un traitement précédent par des antagonistes du TNF (51.3% dans l'étude UC-I et 52.1% dans l'étude UC-II), des corticostéroïdes (74.9% dans l'étude UC-I et 71.3% dans l'étude UC-II) et/ou des immunosuppresseurs (74.1% dans l'étude UC-I et 69.5% dans l'étude UC-II). Au début de l'étude, 46.1% des patients ont reçu des corticostéroïdes oraux parallèlement au traitement de la colite ulcéreuse (45.5% dans l'étude UC-I et 46.8% dans l'étude UC-II). Les caractéristiques cliniques au début de l'étude étaient globalement similaires entre les patients des groupes tofacitinib et placebo.

Le critère d'évaluation principal des études UC-I et UC-II était la proportion de patients en rémission à la semaine 8, le critère d'évaluation secondaire majeur était la proportion de patients présentant une amélioration du bilan muqueux endoscopique à la semaine 8. La rémission était définie par la présence d'une rémission clinique (score Mayo total ≤ 2 sans sous-score > 1) et d'un sous-score d'hémorragie rectale de 0. Une amélioration du bilan muqueux endoscopique était définie par un sous-score endoscopique de 0 ou 1. Afin de déterminer la suite du traitement après 8 semaines, la réponse clinique, définie comme une réduction du score Mayo total ≥ 3 points et $\geq 30\%$ de la valeur initiale, a été utilisée. En outre, une baisse de ≥ 1 du sous-score d'hémorragie rectale ou un sous-score absolu d'hémorragie rectale de 0 ou 1 était nécessaire. Les patients répondant à ces critères et montrant une réponse clinique après 8 semaines ont continué avec le traitement d'entretien (5 mg 2x par jour ou 10 mg 2x par jour) dans l'étude UC-III (voir «Propriétés/Effets - Étude d'entretien (étude UC-III)»).

Dans l'étude UC-I, une proportion significativement supérieure de patients traités par tofacitinib 10 mg 2x par jour a atteint les critères d'évaluation suivants à la semaine 8 en comparaison du placebo: rémission (18.5% contre 8.2%; $p=0.0070$), amélioration du bilan muqueux endoscopique (31.3% contre 15.6%; $p=0.0005$) et réponse clinique (59.9% contre 32.8%; $p<0.0001$).

Dans l'étude UC-II, une proportion significativement supérieure de patients traités par tofacitinib 10 mg 2x par jour a atteint les critères d'évaluation suivants à la semaine 8 en comparaison du placebo: rémission (16.6% contre 3.6%; $p=0.0005$), amélioration du bilan muqueux endoscopique (28.4% contre 11.6%; $p=0.0002$) et réponse clinique (55.0% contre 28.6%; $p<0.0001$).

Les résultats d'efficacité, qui reposaient sur les bilans endoscopiques transmis aux différents sites de l'étude, correspondaient aux résultats des bilans endoscopiques évalués de manière centralisée.

Dans les deux études et dans les deux sous-groupes de patients (avec ou sans échec précédent d'un traitement par des antagonistes du TNF), une proportion supérieure de patients traités par tofacitinib 10 mg 2x par jour a atteint une rémission à la semaine 8 en comparaison du placebo. Chez les patients ayant connu un échec à un traitement précédent par des antagonistes du TNF, la différence entre les traitements était de 9.5% (IC à 95%: 4.6, 14.5) dans l'étude UC-I et de 11.7% (IC à 95%: 7.5, 15.9) dans l'étude UC-II. Chez les patients n'ayant pas connu d'échec à un traitement précédent par des antagonistes du TNF, la différence entre les traitements était de 10.7% (IC à 95%: -0.2, 21.6) dans l'étude UC-I et de 14.0% (IC à 95%: 4.9, 23.2) dans l'étude UC-II. Les données regroupées (étude UC-I et UC-II) montraient dès la semaine 2 une différence significative entre le traitement par tofacitinib 10 mg 2x par jour et le placebo en termes de score Mayo partiel, d'hémorragies rectales et de fréquence des selles.

Étude d'entretien (étude UC-III)

Un total de 593 patients ayant terminé l'une des études d'induction de 8 semaines et montré une réponse clinique ont participé à l'étude UC-III; 179 (30.2%) patients étaient en rémission au début de l'étude UC-III. Les patients ont à nouveau été randomisés et ont reçu pendant 52 semaines tofacitinib 5 mg 2x par jour, tofacitinib 10 mg 2x par jour ou un placebo (selon un rapport de 1:1:1). Les patients qui recevaient des corticostéroïdes au début de l'étude devaient les arrêter progressivement. Au début de l'étude UC-III, 289 (48.7%) patients recevaient des corticostéroïdes oraux; chez 265 (44.7%), 445 (75.0%) et 413 (69.6%) patients respectivement, un traitement précédent par des antagonistes du TNF, des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs avait échoué ou n'avait pas été toléré.

Le critère d'évaluation principal de l'étude UC-III était la proportion de patients en rémission à la semaine 52. Deux critères d'évaluation secondaires majeurs ont été étudiés: la proportion de patients présentant une amélioration du bilan muqueux endoscopique à la semaine 52 et la proportion de patients présentant une rémission durable sans corticostéroïdes aussi bien à la semaine 24 qu'à la semaine 52 parmi les patients qui étaient en rémission au début de l'étude UC-III.

Sur la base des bilans endoscopiques évalués de manière centralisée, une proportion significativement supérieure de patients a atteint les critères d'évaluation à la semaine 52 aussi bien dans le groupe des patients traités par tofacitinib 5 mg 2x par jour que dans le groupe des patients traités par tofacitinib 10 mg 2x par jour, en comparaison du placebo. Les différences entre les traitements dans les groupes ayant reçu tofacitinib 5 mg ou tofacitinib 10 mg 2x par jour en comparaison du placebo étaient les suivantes: rémission (23.2% et 29.5%), amélioration du bilan muqueux endoscopique (24.2% et 32.6%), normalisation du bilan muqueux endoscopique (10.6% et 12.7%), maintien de la réponse clinique (31.3% et 41.7%), rémission chez les patients qui étaient en rémission au début de l'étude (36.0% et 46.2%) et rémission durable sans corticostéroïdes aussi bien à la semaine 24 qu'à la semaine 52 chez les patients qui étaient en rémission au début de l'étude (30.3% et 42.2%).

Dans les deux sous-groupes de patients (avec ou sans échec précédent à un traitement par des antagonistes du TNF), une proportion supérieure de patients traités soit par tofacitinib 5 mg 2x par jour soit par tofacitinib 10 mg 2x par jour ont atteint les critères d'évaluation suivants à la semaine 52 de l'étude UC-III en comparaison du placebo: rémission, amélioration du bilan muqueux endoscopique ou rémission durable sans corticostéroïdes aussi bien à la semaine 24 qu'à la semaine 52 chez les patients qui étaient en rémission au début de l'étude. Dans le sous-groupe de patients chez lesquels un traitement précédent par des antagonistes du TNF avait échoué, la différence observée entre les traitements en comparaison du placebo chez les patients qui recevaient tofacitinib 10 mg 2x par jour était numériquement supérieure à celle observée chez les patients qui recevaient tofacitinib 5 mg 2x par jour, et ce, de respectivement 9.7 à 16.7 points de pourcentage pour le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires majeurs.

Autres résultats liés à l'état de santé

L'état de santé général a été évalué à l'aide de la forme abrégée du questionnaire sur la santé (SF-36). Dans les études d'induction UC-I et UC-II, les patients recevant tofacitinib 10 mg 2x par jour ont montré, en comparaison du placebo, une amélioration supérieure du score initial sur l'échelle globale physique (PCS) et mentale (MCS) et dans la totalité des 8 catégories du SF-36. Dans l'étude d'entretien UC-III, l'amélioration des scores PCS et MCS ainsi que des scores dans la totalité des 8 catégories du SF-36 s'est maintenue plus longtemps chez les patients recevant tofacitinib 5 mg 2x par jour ou tofacitinib 10 mg 2x par jour en comparaison du placebo (selon les investigations pratiquées à la semaine 24 et à la semaine 52). L'état de santé spécifiquement lié à la maladie des patients présentant une colite ulcéreuse a été évalué à l'aide de l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Dans les études d'induction UC-I et UC-II, les patients recevant tofacitinib 10 mg 2x par jour ont montré, en comparaison du placebo, une amélioration supérieure du score initial total et des scores des 4 sous-catégories de l'IBDQ à la semaine 8. Dans l'étude d'entretien UC-III, l'amélioration du score total et des scores des 4 sous-catégories de l'IBDQ s'est maintenue plus longtemps chez les patients recevant tofacitinib 5 mg 2x par jour ou tofacitinib 10 mg 2x par jour en comparaison du placebo (selon les investigations pratiquées à la semaine 24 et à la semaine 52).

Étude ouverte d'extension à long terme (étude UC-IV)

Au total, 944 patients ont participé à l'étude UC-IV et reçu soit tofacitinib 5 mg 2x par jour (patients en rémission au début de l'étude UC-IV) soit tofacitinib 10 mg 2x par jour (tous les autres participants à l'étude UC-IV). Parmi les participants à l'étude UC-IV, 295 avaient reçu tofacitinib 10 mg 2x par jour dans l'une des deux études d'induction (UC-I ou UC-II) et n'avaient pas montré de réponse clinique; ils ont continué à recevoir tofacitinib 10 mg 2x par jour dans l'étude UC-IV. Après 8 semaines supplémentaires pendant lesquelles ils ont été traités par tofacitinib 10 mg 2x par jour (soit 16 semaines au total), 154/293 (52.6%) patients ont montré une réponse clinique, 42/293 (14.3%) patients ont obtenu une rémission.

En outre, chez 58 patients ayant reçu tofacitinib 10 mg 2x par jour dans le cadre de l'étude UC-I ou de l'étude UC-II et montré une réponse clinique, la dose a été réduite à tofacitinib 5 mg 2x par jour dans l'étude UC-III. Après un échec thérapeutique survenu à ce moment-là, leur dose a été augmentée à tofacitinib 10 mg 2x par jour dans l'étude UC-IV. Après un traitement de deux mois par tofacitinib 10 mg 2x par jour dans le cadre de l'étude UC-IV, 20/58 (34.5%) patients ont obtenu une rémission et 24/58 (41.4%) patients une guérison des muqueuses. Au mois 12 de l'étude UC-IV, une rémission a été constatée chez 25/48 (52.1%) de ces patients et une guérison des muqueuses chez 29/48 (60.4%) patients. En outre, 65 patients qui avaient reçu tofacitinib 5 mg 2x par jour ou tofacitinib 10 mg 2x par jour dans le cadre de l'étude UC-III et chez lesquels une rémission avait été constatée à la fin de cette étude ont participé à l'étude UC-IV pendant au moins un an jusqu'au jour d'échéance de la saisie des données (8 juillet 2016). Au mois 12 de l'étude UC-IV, 48/65 (73.8%) de ces patients étaient encore en rémission alors qu'ils recevaient tofacitinib 5 mg 2x par jour.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du tofacitinib se caractérise par une résorption rapide (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 0.5-1 h), une élimination rapide (demi-vie: ~3 h) et une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace de 24-48 h, l'accumulation étant négligeable avec l'administration 2x par jour.

Absorption

La biodisponibilité absolue est de 74%. La prise concomitante de tofacitinib et d'un repas riche en graisses n'a entraîné aucune modification de l'AUC, mais la C_{max} a diminué de 32%. Lors des études cliniques, le tofacitinib était administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution est de 87 l. Environ 40% du tofacitinib circulant sont liés aux protéines, en premier lieu l'albumine. Le principe actif est réparti à parts égales entre les érythrocytes et le plasma.

Métabolisme

Le tofacitinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une participation minime du CYP2C19. Au cours d'une étude avec des marqueurs radioactifs, >65% de la radioactivité sanguine globale étaient attribués au principe actif inchangé. Les 35% restants étaient attribués aux 8 métabolites inactifs, chacun ayant contribué <8% de la radioactivité globale.

Élimination

Le tofacitinib et ses métabolites sont éliminés pour environ 70% par le foie et pour 30% par les reins.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Chez les patients présentant une altération légère et modérée de la fonction hépatique, l'AUC était respectivement supérieure de 3% et 65% à celle de personnes en bonne santé. La cinétique n'a pas été étudiée chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique.

Troubles de la fonction rénale

Chez les patients présentant une altération légère, modérée et sévère de la fonction rénale, l'AUC était respectivement supérieure de 37%, 43% et 123% à celle de personnes en bonne santé. Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, la contribution de la dialyse à la clairance totale du tofacitinib était relativement faible.

Pharmacocinétique chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active a montré qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative dans l'exposition au tofacitinib en fonction de l'âge, du poids, du sexe et de l'origine ethnique. Les estimations ponctuelles des rapports AUC et $C_{\max}$ pour les effets covariables étaient respectivement comprises entre 98% et 112% et entre 89% et 115%, à l'exception de la clairance de la créatinine de référence, pour laquelle l'AUC était 24% plus élevée chez un patient ayant une valeur de 50 ml/min que chez le patient de référence (126 ml/min).

La variabilité (coefficient de variation en pourcentage) de l'AUC du tofacitinib entre les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active est estimée à environ 28%.

Enfants et adolescents

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents.

Données précliniques

Lors d'études non cliniques, des effets sur le système immunitaire et sur le système hématopoïétique ont été observés et attribués aux propriétés pharmacologiques (inhibition de JAK) du tofacitinib. À des doses cliniquement pertinentes, des effets secondaires d'une immunosuppression tels que des infections bactériennes et virales ainsi que des lymphomes ont été constatés. Les autres effets observés lors de l'administration de doses nettement plus élevées que celles utilisées chez l'homme étaient des effets sur le système hépatique et sur le système gastro-intestinal.

D'après les résultats d'une série de tests de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*, le tofacitinib n'est ni mutagène ni génotoxique.

Le potentiel carcinogène du tofacitinib a été étudié au cours d'une étude de carcinogénicité de 6 mois chez des souris transgéniques rasH2 et au cours d'une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat. Chez la souris, le tofacitinib n'était pas cancérigène jusqu'à une dose de 200 mg/kg/jour (correspondant à ~19 fois l'exposition systémique après administration de 10 mg 2x par jour chez l'homme, substance non liée). Chez le rat, des tumeurs bénignes à cellules de Leydig sont survenues, mais, compte tenu de leur mécanisme d'apparition, celles-ci ne sont pas associées à un

risque de tumeurs à cellules de Leydig chez l'homme. Chez des rats femelles, des hibernomes malins (tumeurs dans le tissu adipeux brun) se sont développés à des doses ≥ 30 mg/kg/jour (l'AUC de la substance non liée était ~ 41 x plus élevée que l'AUC chez l'être humain après administration de 10 mg 2x par jour). Le mécanisme exact de développement n'est pas clair, toutefois, une participation de l'effet pharmacologique principal du tofacitinib et une stimulation du système nerveux sympathique ne sont pas exclues. Les angiomes bénins observés chez le rat (~ 5.3 fois l'exposition systémique après administration de 10 mg 2x par jour chez l'homme) sont pour l'essentiel des lymphangiomes dont le mécanisme de développement n'est pas connu. Aucun indice ne suggère cependant la survenue d'hémangiosarcomes.

Des thymomes bénins ne sont survenus que chez les rats femelles chez qui la dose a été réduite de 100 à 75 mg/kg/jour (l'AUC de la substance non liée était ~ 94 x plus élevée que l'AUC chez l'être humain après administration de 10 mg 2x par jour). Ces thymomes sont considérés comme un effet secondaire d'une immunosuppression persistante. Il en est de même en ce qui concerne les lymphomes observés chez des singes. Des lymphomes ont été observés chez 3 singes adultes sur 8 et chez aucun des 14 singes juvéniles ayant reçu une dose de tofacitinib de 5 mg/kg 2x par jour. Le no-observed-adverse-effect level (NOAEL) pour les lymphomes était de 1 mg/kg 2x par jour (correspondant à ~ 0.55 fois l'exposition systémique après administration de 10 mg 2x par jour chez l'homme, sur la base de l'AUC de la substance non liée à des protéines plasmatiques). Il n'est par conséquent pas possible d'exclure un risque de survenue de lymphomes chez les patients traités par 5 mg 2x par jour (voir «Mises en garde et précautions»). La survenue d'une hyperplasie lymphocytaire folliculaire dans cette espèce n'est pas associée à une hyperplasie plasmocytaire qui, chez l'homme, peut représenter un stade précurseur de lymphome, mais est considérée comme une hyperplasie réactionnelle.

Le tofacitinib s'est avéré tératogène chez le rat et le lapin et a eu des effets sur la fertilité des rats femelles et sur la mise bas et le développement périel post-natal des jeunes rats. Une embryotoxicité a été observée chez le lapin à des doses inférieures à celles ayant provoqué une toxicité maternelle. Sur la base de l'exposition systémique au NOAEL (AUC de la substance totale) comparée à l'AUC chez les patients traités par 10 mg 2x par jour, les marges de sécurité étaient de 1.5 fois. Chez les rats mâles, le tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur la motilité ou la concentration des spermatozoïdes.

Dans des études menées chez de jeunes rats et singes, les effets induits par le tofacitinib sur le système immunitaire étaient similaires à ceux observés chez les animaux adultes. Ces effets étaient réversibles et concordaient avec ceux observés aussi chez les animaux adultes à des expositions similaires. Aucun résultat en lien avec le tofacitinib n'a été observé dans les études sur les animaux juvéniles indiquant une plus grande sensibilité des populations pédiatriques par rapport aux adultes. Il n'y a eu aucun effet lié au tofacitinib sur le système reproducteur ou le développement osseux chez les animaux mâles ou femelles.

Aucun indice ne suggère une éventuelle phototoxicité du tofacitinib.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

69213 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 5 mg et à 10 mg: 56 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Septembre 2025.