Xeljanz

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés
XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalant à 5 mg de tofacitinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 59,44 mg de lactose.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalant à 10 mg de tofacitinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 118,88 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

Comprimé blanc, rond, de 7,9 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « JKI 5 » sur l'autre face.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

Comprimé bleu, rond, de 9,5 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « JKI 10 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Tofacitinib en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) (voir rubrique 5.1). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Rhumatisme psoriasique

Tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur (voir rubrique 5.1).

Spondylarthrite ankylosante

Tofacitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel.

Rectocolite hémorragique

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique (voir rubrique 5.1).

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles tofacitinib est indiqué.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 5 mg en comprimés pelliculés administrée deux fois par jour, à ne pas dépasser.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX.

Pour obtenir des informations sur le relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib, voir le tableau 1.

Tableau 1 : Relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib

Relai entre le tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés et le tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée[a]	Le traitement par tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés, deux fois par jour, et par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée, une fois par jour, peut être interverti le jour suivant l'administration de la dernière dose de l'un ou l'autre des comprimés.

[a] Voir rubrique 5.2 pour la comparaison de la pharmacocinétique des formulations à libération prolongée et des formulations pelliculées.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée de tofacitinib est de 5 mg administrée deux fois par jour.

Rectocolite hémorragique

Traitement d'induction
La dose recommandée est de 10 mg administrée par voie orale deux fois par jour pour le traitement d'induction pendant 8 semaines.

Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) suivie par une dose de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien. Le traitement d'induction avec tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.

Traitement d'entretien
La dose recommandée pour le traitement d'entretien est de 5 mg de tofacitinib administrée par voie orale deux fois par jour.

Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Chez les patients atteints de RCH qui ne sont pas à risque élevé de MTEV, de MACE et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4), une administration de 10 mg de tofacitinib par voie orale deux fois par jour peut être envisagée si le patient présente une diminution de la réponse au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et s'il n'a pas répondu aux autres options thérapeutiques pour la rectocolite hémorragique (RCH), telles qu'un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (inhibiteur du TNF). Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien doit être utilisé pendant la plus courte durée possible. La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

Chez les patients qui ont répondu au traitement avec tofacitinib, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou interrompus conformément au cadre des soins habituels.

Reprise du traitement en cas de RCH
Si le traitement a été interrompu, la reprise d'un traitement avec tofacitinib peut être envisagée. En cas de perte de réponse, une réinduction avec tofacitinib 10 mg administré deux fois par jour peut être envisagée. Au cours des études cliniques, la durée de la période d'interruption du traitement a pu atteindre 1 an. L'efficacité peut être récupérée par un traitement de 8 semaines à la dose de 10 mg administrée deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

AJI polyarticulaire et RP juvénile (enfants âgés de 2 à 18 ans)

Tofacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX.

La dose recommandée chez les patients âgés de 2 ans et plus est basée sur les catégories de poids suivantes :

Tableau 2 : Dose de tofacitinib pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de RP juvénile âgés de deux ans et plus

Poids corporel (kg)	Schéma posologique
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL de solution buvable) deux fois par jour
20 - < 40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour
≥ 40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé pelliculé de 5 mg) deux fois par jour

Les patients pesant ≥ 40 kg traités par la solution buvable de 5 mL de tofacitinib deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib, 5 mg comprimés pelliculés deux fois par jour. Les patients pesant < 40 kg ne peuvent pas passer à une autre formulation que la solution buvable de tofacitinib.

Interruption et arrêt du traitement chez les patients adultes et pédiatriques
Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée.

L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie, et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 3, 4 et 5 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm^3.

Tableau 3 : Faible numération absolue des lymphocytes

Faible numération absolue des lymphocytes (NAL) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm^3)	**Recommandation**
NAL supérieure ou égale à 750	Le traitement doit être maintenu.
NAL 500-750	Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu. Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié.
NAL inférieure à 500	Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients adultes présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm^3. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 200 cellules/mm^3.

Tableau 4 : Faible numération absolue des neutrophiles

Faible numération absolue des neutrophiles (NAN) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm^3)	**Recommandation**
NAN supérieure à 1 000	Le traitement doit être maintenu.
NAN 500 – 1 000	Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu. Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié.
NAN inférieure à 500	Si cette valeur biologique est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients adultes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL.

Tableau 5 : Faible taux d'hémoglobine

Faible taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (g/dL)	**Recommandation**
Diminution inférieure ou égale à 2 g/dL et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dL	Le traitement doit être maintenu.
Diminution supérieure à 2 g/dL ou taux inférieur à 8,0 g/dL (confirmé par un nouveau test)	Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées.

Interactions

La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole) (voir rubrique 4.5) comme suit :

- La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 5 mg deux fois par jour (patients adultes et pédiatriques).
- La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour (patients adultes).

Seulement pour les patients pédiatriques :

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 18 semaines suivant l'initiation du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

Interruption du traitement dans la SA

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique de la SA est observée dans les 16 semaines suivant l'instauration du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Voir rubrique 4.4 pour l'utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique

Tableau 6 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

Catégorie d'insuffisance hépatique	**Classification**	**Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent**
Légère	Classe A de Child-Pugh	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	Classe B de Child-Pugh	La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.2).
Sévère	Classe C de Child-Pugh	Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Tableau 7 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Catégorie d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine	Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent
Légère	50-80 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	30-49 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Sévère (y compris patients hémodialysés)	< 30 mL/min	La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile n'ont pas été établies.Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'autres indications (par exemple, rectocolite hémorragique) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés de tofacitinib peuvent être écrasés et pris avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :
- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues associé au tofacitinib chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (pour plus de détails, voir les rubriques 4.4 et 5.1 ci-dessous).

Association avec d'autres traitements

Tofacitinib n'a pas été étudié et son utilisation est déconseillée en association avec les agents biologiques tels que les antagonistes du TNF, les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/IL-23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.

L'incidence des effets indésirables était plus élevée pour l'association de tofacitinib et MTX par rapport à tofacitinib en monothérapie dans les études cliniques sur la PR.

L'utilisation de tofacitinib en association avec des inhibiteurs de la phosphodiestérase 4 n'a pas été étudiée dans les études cliniques portant sur tofacitinib.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Des événements de MTEV graves, y compris d'embolie pulmonaire (EP), dont certains d'issue fatale, de thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC), et de thrombose veineuse profonde (TVP), ont été observés chez des patients sous tofacitinib (voir tableau 7 rubrique 4.8). Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru de MTEV dose-dépendant a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Dans une analyse exploratoire post hoc au sein de cette étude, chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, les occurrences de MTEV ultérieures ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib qui, à 12 mois de traitement, présentaient un taux de D-dimères ≥ 2 × LSN par rapport à ceux présentant un taux de D-dimères < 2 × LSN ; ceci n'était pas évident chez les patients traités par inhibiteurs du TNF. L'interprétation est limitée par le faible nombre d'événements de MTEV et la disponibilité restreinte du test des D-dimères (évalué uniquement à l'inclusion, au Mois 12 et à la fin de l'étude). Chez les patients qui n'ont pas présenté de MTEV au cours de l'étude, les taux moyens de D-dimères étaient significativement réduits au Mois 12 par rapport à l'inclusion dans tous les bras de traitement. Cependant, des taux de D-dimères ≥ 2 × LSN au Mois 12 ont été observés chez environ 30 % des patients sans événements de MTEV ultérieurs, ce qui indique une spécificité limitée du test des D-dimères dans cette étude.

Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de MTEV, de MACE et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne (voir également rubrique 4.4 « Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde) » et « Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives »), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV autres que des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne, le tofacitinib doit être utilisé avec prudence. Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne comprennent les antécédents d'événements thromboemboliques veineux, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, le trouble héréditaire de la coagulation. Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par tofacitinib afin de déceler des changements du niveau du risque de MTEV.

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

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

Thrombose veineuse rétinienne

Des cas de thrombose veineuse rétinienne (TVR) ont été rapportés chez des patients traités par tofacitinib (voir rubrique 4.8). Il convient de conseiller aux patients de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évoquant une TVR.

Infections graves
Des cas graves, parfois fatals, d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales, ou d'autres infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités avec *tofacitinib* (voir rubrique 4.8). Le risque d'infections opportunistes est plus élevé dans les régions géographiques asiatiques (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous corticostéroïdes peuvent être sujets aux infections.

Le traitement avec tofacitinib ne doit pas être initié chez les patients présentant des infections évolutives, y compris des infections localisées.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par tofacitinib chez les patients :

- atteints d'infections récurrentes,
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où les infections fongiques sont endémiques,
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement avec tofacitinib. Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou une septicémie. Un patient qui développe une nouvelle infection pendant le traitement avec tofacitinib doit faire l'objet de tests diagnostiques rapides et complets adaptés à un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être initié et le patient doit être étroitement surveillé.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Le risque d'infection peut être majoré avec des degrés croissants de lymphopénie et la numération des lymphocytes doit être prise en compte lors de

l'évaluation du risque individuel d'infection chez le patient. Les critères relatifs à l'arrêt du traitement et à la surveillance du patient en cas de lymphopénie sont présentés dans la rubrique 4.2.

Tuberculose

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients :

- ayant été exposés à la TB,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB est endémique.

Il est recommandé d'évaluer le risque d'infection auquel sont exposés les patients en les soumettant à un test de dépistage de la tuberculose latente ou active avant et pendant le traitement avec *tofacitinib*, conformément aux recommandations en vigueur.

Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de tofacitinib.

Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'administration de tofacitinib chez les patients présentant un dépistage négatif de la TB ayant cependant des antécédents de TB latente ou active et pour lesquels une prise en charge thérapeutique appropriée n'a pas pu être *confirmée*, ou chez les patients présentant un dépistage négatif mais exposés à des facteurs de risque de TB. Il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la TB afin de décider si l'initiation d'un traitement antituberculeux est appropriée pour un patient donné. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de TB, y compris les patients dont le test de dépistage de la TB latente était négatif avant l'initiation du traitement.

Réactivation virale

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés chez les patients traités par tofacitinib (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités avec tofacitinib, l'incidence du zona semble être majorée chez :

- Les patients japonais ou coréens.
- Les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm^3 (voir rubrique 4.2).
- Les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques.
- Les patients traités par 10 mg deux fois par jour.

L'impact de tofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou de l'hépatite C positif étaient exclus des études cliniques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement avec tofacitinib.

Au moins un cas confirmé de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapporté chez les patients atteints de PR traités par tofacitinib lors de la période post commercialisation. La LEMP peut être mortelle et doit être évoquée lors du diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés chez lesquels des symptômes neurologiques apparaissent ou s'aggravent.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde)

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) ont été observés chez des patients prenant du tofacitinib.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

Le tofacitinib peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes, en particulier des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Des CCNM, des cancers du poumon et des lymphomes ont également été observés chez les patients traités avec tofacitinib au cours d'autres études cliniques et lors de la période post-commercialisation.

D'autres tumeurs malignes ont été observées chez des patients traités avec tofacitinib au cours des études cliniques et depuis la commercialisation de tofacitinib, incluant sans s'y limiter le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1). Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, en particulier ceux présentant un risque accru de cancer cutané (voir tableau 8 de la rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des précautions sont recommandées chez des patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques car ils peuvent être plus à risque d'infections. Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec *tofacitinib*, au

cours des études cliniques sur la PR et lors de la période post-commercialisation, bien que le rôle de l'inhibition de la voie Janus kinase (JAK) dans ces cas soit inconnu. Il a été démontré que les patients asiatiques atteints de PR présentaient un risque accru de pneumopathie interstitielle. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours des études cliniques, bien que le rôle de l'inhibition de la voie JAK dans ces cas soit inconnu.

Tofacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale (par ex., patients ayant des antécédents de diverticulite, patients prenant des corticostéroïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon concomitante). Les patients présentant des signes et symptômes abdominaux *de novo* doivent être rapidement examinés afin de pouvoir identifier rapidement une éventuelle perforation gastro-intestinale.

Fractures

Des fractures ont été observées chez des patients traités par tofacitinib.

Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de fractures, tels que les patients âgés, les femmes et les patients utilisant des corticostéroïdes, quelles que soient l'indication et la posologie.

Enzymes hépatiques
Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue d'élévation des taux d'enzymes hépatiques chez certains patients (voir rubrique 4.8 tests des enzymes hépatiques). *Des précautions doivent être prises* lors de l'initiation du traitement avec tofacitinib chez les patients présentant des élévations 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 MTX. Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament. Si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration de tofacitinib doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.

Hypersensibilité

Dans le cadre de l'expérience accumulée en post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité associée à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. L'angioœdème et l'urticaire comptaient parmi les réactions allergiques ; des réactions graves sont survenues. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de tofacitinib doit être immédiatement interrompue.

Paramètres biologiques

Lymphocytes
Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de lymphopénie par rapport au placebo. Des numérations lymphocytaires inférieures à 750 cellules/mm^3 ont été associées à une incidence accrue d'infections graves. Il n'est pas recommandé d'initier ou de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant une numération lymphocytaire confirmée inférieure à 750 cellules/mm^3. La numération lymphocytaire doit être surveillée au début du traitement et tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la numération lymphocytaire, voir rubrique 4.2.

Neutrophiles
Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de 2 000 cellules/mm^3) par rapport au placebo. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes présentant une NAN inférieure à 1 000 cellules/mm^3 et chez les patients pédiatriques présentant une NAN inférieure à 1 200 cellules/mm^3. La NAN doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la NAN, voir rubrique 4.2.

Hémoglobine
Le traitement avec tofacitinib a été associé à des diminutions des taux d'hémoglobine. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL et chez les patients pédiatriques présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'hémoglobine doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction du taux d'hémoglobine, voir rubrique 4.2.

Surveillance des lipides
Le traitement avec tofacitinib a été associé à des élévations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les effets maximaux ont généralement été observés dans un délai de 6 semaines. Les paramètres lipidiques doivent être évalués 8 semaines après l'initiation du traitement avec tofacitinib. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations cliniques relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie. Les augmentations des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol associées au traitement avec tofacitinib sont susceptibles d'être ramenées aux niveaux préthérapeutiques grâce à un traitement par statines.

Hypoglycémie chez les patients traités pour le diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après l'instauration du 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
Avant d'initier le traitement avec tofacitinib, il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile, aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec tofacitinib. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant le traitement avec tofacitinib doit tenir compte de l'immunosuppression préexistante du patient.

La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.

La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines, avant l'initiation du traitement avec tofacitinib ou en accord avec les recommandations vaccinales en vigueur concernant les immunomodulateurs. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités avec tofacitinib.

Teneur en excipients

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

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

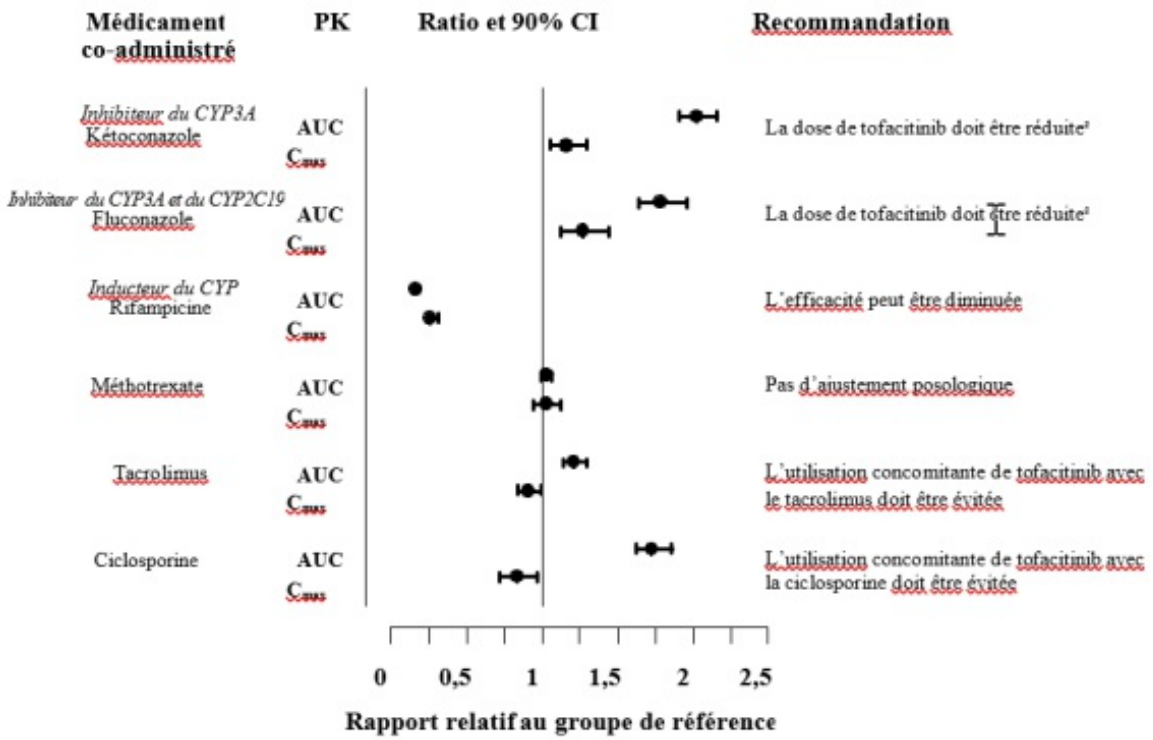
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Potentiel d'effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (PK) de tofacitinib
Tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible. L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole) ou lorsque l'administration d'un ou plusieurs médicaments de façon concomitante entraîne une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. fluconazole) (voir rubrique 4.2).

L'exposition au tofacitinib est diminuée lorsqu'il est co-administré avec des inducteurs puissants du CYP (par ex., rifampicine). Il est peu probable que les inhibiteurs du CYP2C19 seul ou la P-glycoprotéine altèrent de manière significative la PK de tofacitinib.

La co-administration avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4), le fluconazole (inhibiteur modéré du CYP3A4 et puissant du CYP2C19), le tacrolimus (inhibiteur léger du CYP3A4) et la ciclosporine (inhibiteur modéré du CYP3A4) a induit une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de tofacitinib, tandis que la rifampicine (inducteur puissant du CYP) a induit une diminution de l'AUC du tofacitinib. La co-administration de tofacitinib avec de puissants inducteurs du CYP (par ex., rifampicine) peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique (voir Figure 1). La co-administration de puissants inducteurs du CYP3A4 avec tofacitinib n'est pas recommandée. La co-administration avec du kétoconazole et du fluconazole a induit une augmentation de la C_{max} de tofacitinib tandis que le tacrolimus, la ciclosporine et la rifampicine ont induit une diminution de la C_{max} de tofacitinib. Chez les patients atteints de PR, l'administration concomitante de MTX 15–25 mg une fois par semaine n'a pas eu d'effet sur la PK de tofacitinib (voir Figure 1).

Figure 1. Effet d'autres médicaments sur la PK de tofacitinib



Remarque : le groupe de référence est tofacitinib en monothérapie.
[a] La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour. La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Potentiel d'effet de tofacitinib sur la PK d'autres médicaments

Chez les volontaires sains de sexe féminin, la co-administration de tofacitinib n'a pas eu d'effet sur la PK des contraceptifs oraux, du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol.

Chez les patients atteints de PR, la co-administration de tofacitinib avec le MTX 15 – 25 mg une fois par semaine a induit une diminution de l'AUC et de la C_{max} du MTX de 10 % et 13 %, respectivement. L'ampleur de la diminution de l'exposition au MTX ne justifie pas une modification de la dose de MTX.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le tofacitinib était tératogène chez le rat et le lapin et qu'il affectait la parturition et le développement péri/post-natal (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation de tofacitinib pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

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

Allaitement

Les données publiées indiquent que le tofacitinib est excrété dans le lait maternel humain. D'après la littérature publiée et les données post-commercialisation, les effets du tofacitinib sur le nourrisson allaité ne sont pas connus et se limitent à un nombre réduit de cas sans événements indésirables associés. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation de tofacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Le tofacitinib a altéré la fertilité de rats femelles mais pas de rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tofacitinib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Polyarthrite rhumatoïde

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves (voir rubrique 4.4).
Dans l'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infections des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmose, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, infection à cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomycose).

Au cours des études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo ou MTX, les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées (3,9 %), infections des voies respiratoires supérieures (3,8 %), infection virale des voies aériennes supérieures (3,3 %), diarrhée (2,9 %), nausées (2,7 %) et hypertension (2,2 %).

Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un évènement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement au cours des 3 premiers mois dans les études cliniques contrôlées, étaient le zona (0,19 %) et la pneumonie (0,15 %).

Rhumatisme psoriasique
Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de RP actif traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib.

Spondylarthrite ankylosante
Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de SA active traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib.

Rectocolite hémorragique
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies.

Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH.

Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients atteints de RCH traités avec tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité de tofacitinib dans l'indication de PR.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA et de RCH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 8 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	**Fréquent ≥ 1/100, < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Très rare < 1/10 000**	**Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations	Pneumonie Grippe Zona Infection des voies urinaires Sinusite Bronchite Rhinopharyngite Pharyngite	Tuberculose Diverticulite Pyélonéphrite Cellulite Herpès simplex Gastro-entérite virale Infection virale	Septicémie Sepsis urinaire TB disséminée Bactériémie Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie à pneumocoque Pneumonie bactérienne Infection à cytomégalovirus Arthrite bactérienne	Tuberculose du système nerveux central Méningite à cryptocoque Fasciite nécrosante Encéphalite Bactériémie à staphylocoque Infection à complexe *Mycobacterium avium* Infection mycobactérienne atypique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Cancer du poumon Cancers cutanés non mélanomateux	Lymphome		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie Anémie	Leucopénie Neutropénie			
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité* Angiocœdème* Urticaire*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation			
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies			
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde			
Affections vasculaires	Hypertension	Maladie thromboembolique veineuse**			

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Congestion des sinus			
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Vomissements Diarrhée Nausées Gastrite Dyspepsie				
Affections hépatobiliaires		Stéatose hépatique Enzymes hépatiques augmentées Transaminases augmentées Gamma-glutamyl transférase augmentée	Exploration fonctionnelle hépatique anormale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Acné	Érythème Prurit			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Tuméfaction articulaire Tendinite	Douleur musculo-squelettique		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fièvre Fatigue			
Investigations	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée Cholestérol sanguin augmenté Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées Prise de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		Entorse d'un ligament Claquage de muscle			

* Données issues des notifications spontanées
** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP), la thrombose veineuse rétinienne, et la Thrombose des Sinus Veineux Cérébraux.

Description de certains effets indésirables

Maladie thromboembolique veineuse

Polyarthrite rhumatoïde
Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation (N = 4 362) évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV) supplémentaire, une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 5.1). La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,17 (0,08 – 0,33), de 0,50 (0,32 – 0,74) et de 0,06 (0,01 – 0,17) patient avec des événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement de 2,93 (0,79 – 10,83) et de 8,26 (2,49 – 27,43) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1). Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.

Spondylarthrite ankylosante
Au cours des études cliniques contrôlées randomisées combinées de phase 2 et de phase 3, aucun événement de MTEV n'a été observé chez les 420 patients (233 patient-années d'observation) recevant du tofacitinib jusqu'à 48 semaines.

Rectocolite hémorragique (RCH)
Au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents.

Infections

Polyarthrite rhumatoïde
Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total).

Les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les rhinopharyngites (3,7 % et 3,2 %, respectivement).

Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Spondylarthrite ankylosante
Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, pendant la période contrôlée contre placebo allant jusqu'à 16 semaines, la fréquence des infections dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour (185 patients) était de 27,6 % et la fréquence dans le groupe placebo (187 patients) était de 23,0 %. Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines, la fréquence des infections était de 35,1 %.

Rectocolite hémorragique
Au cours des études d'induction randomisées de phase 2/3, de 8 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 21,1 % (198 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien randomisée de phase 3, de 52 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour, contre 24,2 % (48 patients) dans le groupe placebo.

Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les rhinopharyngites, qui sont survenues chez 18,2 % des patients (211 patients).

Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, le taux d'incidence global des infections était de 60,3 événements pour 100 patient-années (concernant 49,4 % des patients ; pour un total de 572 patients).

Infections graves

Polyarthrite rhumatoïde
Au cours des études cliniques contrôlées de 6 mois et de 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie était de 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années. Dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie, le taux était de 1,6 patient avec des événements pour 100 patient-années, le taux était de 0 événement pour 100 patient-années pour le groupe placebo, et le taux était de 1,9 patient avec des événements pour 100 patient-années pour le groupe MTX.

Au cours des études de 6 mois, 12 mois et 24 mois, les taux d'infections graves dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD étaient de 3,6 et 3,4 patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement, contre 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation dose-dépendante des infections graves a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 4.4).

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient de 2,86 (2,41 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour les infections graves était de 1,17 (0,92 ; 1,50) et de 1,48 (1,17 ; 1,87) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

Spondylarthrite ankylosante
Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant une durée maximale de 48 semaines, une infection grave (méningite aseptique) a été observée, ce qui représente un taux de 0,43 patient présentant des événements pour 100 patient-années.

Rectocolite hémorragique
Les taux d'incidence et les types d'infections graves au cours des études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux qui avaient été rapportés au cours des études cliniques de la PR pour les groupes de traitement avec tofacitinib en monothérapie.

Infections graves chez les personnes âgées
Sur les 4 271 patients inclus dans les études I à VI sur la PR (voir rubrique 5.1), un total de 608 patients atteints de PR étaient âgés de 65 ans et plus, dont 85 patients âgés de 75 ans et plus. La fréquence des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités avec tofacitinib était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années *versus* 2,4 pour 100 patient-années, respectivement).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux inhibiteurs du TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour (voir

rubrique 4.4). Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans étaient de 4,03 (3,02 , 5,27), de 5,85 (4,64 , 7,30) et de 3,73 (2,81 , 4,85) patients avec des événements pour 100 patient-années pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF, respectivement.

Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour les infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans était de 1,08 (0,74 ; 1,58) et de 1,55 (1,10 ; 2,19) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Infections graves au cours d'une étude de tolérance non interventionnelle post-autorisation
Les données d'une étude de tolérance non interventionnelle post-autorisation ayant évalué le tofacitinib chez des patients atteints de PR provenant d'un registre (US Corrona) ont révélé qu'un taux d'incidence numériquement plus élevé d'infections graves a été observé pour le comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour par rapport au comprimé pelliculé de 5 mg administré deux fois par jour. Les taux d'incidence bruts (IC à 95 %) (c'est-à-dire non ajustés en fonction de l'âge ou du sexe) depuis la disponibilité de chaque formulation à 12 mois après l'instauration du traitement ont été de 3,45 (1,93 ; 5,69) et de 2,78 (1,74 ; 4,21) et à 36 mois de 4,71 (3,08 ; 6,91) et de 2,79 (2,01 ; 3,77) patients avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe des comprimés à libération prolongée de 11 mg administrés une fois par jour et des comprimés pelliculés de 5 mg administrés deux fois par jour, respectivement. Le rapport de risque non ajusté a été 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 pour la dose de 11 mg une fois par jour en comprimés à libération prolongée par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour en comprimés pelliculés. Les données reposent sur un petit nombre de patients avec des événements observés présentant des intervalles de confiance relativement larges et une durée de suivi limitée.

Réactivation virale

Les patients traités avec tofacitinib japonais ou coréens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm^3, ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des cas de zona a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) patients avec événements pour 100 patient-années.

Analyses biologiques

Lymphocytes
Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm^3 ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm^3 chez 1,9% des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm^3 ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm^3 chez 8,4% des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm^3 ont été associés à une incidence accrue d'infections graves (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAL observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Neutrophiles
Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm^3 ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm^3 n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAN observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Plaquettes
Les patients des études cliniques contrôlées de phase 3 (PR, RP, SA, RCH) devaient avoir une numération plaquettaire ≥ 100 000 cellules/mm^3 pour être éligibles au recrutement, par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients ayant une numération plaquettaire < 100 000 cellules/mm^3 avant le début du traitement par tofacitinib.

Tests des enzymes hépatiques
Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques.

Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude I, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois), (Étude II–V, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT

supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, en monothérapie, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez <1.0% des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez <1.0% des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, des élévations de l'ALAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations de l'ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.

Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des tests des enzymes hépatiques observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Lipides
Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 mois après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des études cliniques contrôlées en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite.
Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous :

- Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 15 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.
- Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 17 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.

À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales.

Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib.

Dans une étude clinique contrôlée sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines.

Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les modifications des paramètres lipidiques entre le début de l'étude et 24 mois après sont résumées ci-dessous :

- Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par un inhibiteur du TNF, respectivement, au mois 12. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 12,71 %, 18,14 % et 3,64 %,
- Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par inhibiteur du TNF, respectivement, au mois 12. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 11,58 %, 13,54 % et 1,42 %.

Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des lipides observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Infarctus du myocarde

Polyarthrite rhumatoïde
Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des infarctus du myocarde non fatals pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,37 (0,22 – 0,57), de 0,33 (0,19 – 0,53) et de 0,16 (0,07 – 0,31) événements pour 100 patients-années. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Tumeurs malignes (sauf CCNM)

Polyarthrite rhumatoïde
Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des cancers du poumon pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,23 (0,12 – 0,40), de 0,32 (0,18 – 0,51) et de 0,13 (0,05 – 0,26) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des lymphomes pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02 – 0,18), de 0,11 (0,04 – 0,24) et de 0,02 (0,00 – 0,10) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et RP juvénile
Les effets indésirables observés chez les patients atteints d'AJI dans le cadre du programme de développement clinique étaient cohérents en termes de type et de fréquence avec ceux observés chez les patients adultes atteints de PR, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, infection virale) et de troubles gastro-intestinaux ou généraux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, céphalées, toux), qui ont été plus fréquents dans la population pédiatrique atteinte d'AJI. Le MTX était le csDMARD le plus fréquemment utilisé en association (au Jour 1, 156 des 157 patients sous csDMARD ont pris du MTX). Il n'existe pas de données suffisantes concernant le profil de sécurité de tofacitinib utilisé en association avec d'autres csDMARD.

Infections
Dans la phase en double aveugle de l'étude pivot de phase 3 (étude JIA-I), l'infection était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (44,3 %). Les infections étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Dans la population intégrée de sécurité, 7 patients ont présenté des infections graves pendant le traitement par tofacitinib au cours de la période de déclaration (jusqu'à 28 jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude), ce qui représente un taux d'incidence de 1,92 patient avec événements pour 100 patient-années : pneumonie, empyème épidural (avec sinusite et abcès sous-périosté), kyste pilonidal, appendicite, pyélonéphrite à Escherichia, abcès de membre et IVU.

Dans la population intégrée de sécurité, 3 patients ont présenté des événements non graves de zona pendant la fenêtre de déclaration, ce qui représente un taux d'incidence de 0,82 patient avec des événements pour 100 patient-années. Un (1) patient supplémentaire a présenté un événement de zona grave en dehors de la fenêtre de déclaration.

Événements hépatiques

Les patients de l'étude pivot dans l'AJI devaient présenter des taux d'ASAT et d'ALAT inférieurs à 1,5 fois la limite supérieure de la normale pour être éligibles au recrutement. Dans la population intégrée de sécurité, 2 patients ont présenté des élévations de l'ALAT ≥ 3 fois la LSN lors de 2 visites consécutives. Aucun de ces événements n'a répondu aux critères de la loi de Hy. Les deux patients ont été sous traitement de fond par MTX et chaque événement s'est résolu après l'arrêt du MTX et l'arrêt définitif de tofacitinib.

Tests de laboratoire

Les modifications des tests de laboratoire chez les patients atteints d'AJI dans le cadre du programme de développement clinique ont été conformes à celles observées chez les patients adultes atteints de PR. Les patients de l'étude pivot sur l'AJI devaient avoir une numération plaquettaire ≥ 100 000 cellules/mm^3 pour être éligibles au recrutement ; par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients atteints d'AJI présentant une numération plaquettaire < 100 000 cellules/mm^3 avant de commencer le traitement par tofacitinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de tofacitinib. Le traitement doit être symptomatique et de support.

Les données pharmacocinétiques indiquent que jusqu'à une dose unique de 100 mg administrée à des volontaires sains, plus de 95 % de la dose administrée serait éliminée dans les 24 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classes pharmacothérapeutiques : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs de la Janus Kinase (JAK), Code ATC : L04AF01

Mécanisme d'action
Tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Dans les essais enzymatiques, tofacitinib inhibe les JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, la TyK2. En revanche, tofacitinib présente un degré élevé de sélectivité contre les autres kinases du génome humain. Dans les cellules humaines, tofacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines associés à JAK3 et/ou à JAK1 et montre une sélectivité fonctionnelle pour les récepteurs des cytokines qui signalent via les paires de JAK2. L'inhibition des JAK1 et JAK3 par tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire.

Effets pharmacodynamiques
Chez les patients atteints de PR, le traitement avec tofacitinib s'étendant jusqu'à 6 mois a été associé à des réductions dose-dépendantes de cellules tueuses naturelles (NK : *Natural Killer*) CD16/56+ dans la circulation, avec une réduction maximale estimée apparaissant approximativement 8 à 10 semaines après initiation du traitement. Ces fluctuations disparaissent généralement dans les 2 à 6 semaines suivant l'arrêt du traitement. Le traitement avec tofacitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des numérations des lymphocytes B. Les fluctuations des numérations des lymphocytes T et des sous-populations de lymphocytes T circulants (CD3+, CD4+ et CD8+) étaient faibles et variables.

Après un traitement à long terme (traitement avec tofacitinib d'une durée médiane d'environ 5 ans), les numérations des CD4+ et CD8+ ont présenté des réductions médianes de 28 % et 27 % respectivement, par rapport à l'inclusion. Contrairement à la diminution observée après l'administration à court terme, le taux de cellules tueuses naturelles CD16/56+ a présenté une augmentation médiane de 73 % par rapport à l'inclusion. Après le traitement à long terme avec tofacitinib, la numération des lymphocytes B CD19+ n'a présenté aucune augmentation ultérieure. Toutes ces sous-populations de lymphocytes sont revenues aux valeurs initiales suite à l'arrêt temporaire du traitement. Aucune relation entre les infections graves ou opportunistes ou le zona et les numérations des sous-populations de lymphocytes n'a été identifiée (voir rubrique 4.2 pour la surveillance de la numération absolue des lymphocytes).

Chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib sur une période de 6 mois, les variations des taux sériques totaux d'IgG, IgM et IgA étaient faibles, non doses-dépendantes et semblables à celles observées sous placebo, témoignant d'une absence de suppression de la réponse humorale systémique.

Après le traitement avec tofacitinib chez des patients atteints de PR, des baisses rapides des taux de CRP (protéine C réactive) ont été observées et maintenues tout au long du traitement. Les fluctuations de la CRP observées avec le traitement avec tofacitinib ne disparaissent pas totalement dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement, témoignant d'une activité pharmacodynamique prolongée par rapport à la demi-vie.

Études sur les vaccins
Au cours d'une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints de PR prenant tofacitinib 10 mg deux fois par jour ou placebo, le nombre de patients répondeurs au vaccin antigrippal était similaire dans les deux groupes : tofacitinib (57 %) et placebo (62 %). En ce qui concerne le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, le nombre de répondeurs était le suivant : 32 % chez les patients traités avec tofacitinib et MTX ; 62 % chez ceux traités avec tofacitinib en monothérapie ; 62 % chez ceux traités par MTX en monothérapie ; et 77 % chez ceux recevant le placebo. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Néanmoins, des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude sur le vaccin antigrippal et le vaccin antipneumococcique polysaccharidique chez des patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour à long terme.

Une étude contrôlée a été menée chez des patients atteints de PR recevant un traitement de fond concomitant par MTX et immunisés avec un vaccin vivant atténué contre le virus de l'herpès 2 à 3 semaines avant l'initiation d'un traitement de 12 semaines avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou un placebo. Des preuves de réponses humorale et à médiation cellulaire au VZV ont été observées à la fois chez les patients traités avec tofacitinib et ceux recevant le placebo à 6 semaines. Les réponses ont été semblables à celles observées chez les volontaires sains âgés de 50 ans et plus. Un patient n'ayant aucun antécédent de varicelle et aucun anticorps anti-varicelle à l'inclusion a présenté une dissémination de la souche vaccinale de la varicelle 16 jours après la vaccination. Le traitement avec tofacitinib a été arrêté et le patient s'est rétabli suite à l'administration d'un médicament antiviral aux doses habituelles. Ce patient a ensuite présenté une réponse humorale et cellulaire robuste, quoique retardée, au vaccin (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité et la tolérance des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées au cours de 6 études multicentriques, randomisées, contrôlées en double aveugle chez des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'une PR active diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR). Le Tableau 9 fournit des informations concernant le schéma des études et les caractéristiques de la population.

Tableau 9 : Etudes cliniques de phase 3 portant sur le tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez des patients atteints de PR

Études	Étude I (ORAL Solo)	Étude II (ORAL Sync)	Étude III (ORAL Standard)	Étude IV (ORAL Scan)	Étude V (ORAL Step)	Étude VI (ORAL Start)	Étude VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Patients naïfs de MTX[a]	MTX-IR
Témoin	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Traitement de fond	Aucun[b]	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	Aucun[b]	3 groupes parallèles : • Tofacitinib en monothérapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Principales caractéristiques	Monothérapie	Divers csDMARDs	Témoin actif (ADA)	Radiographie	TNFi-IR	Monothérapie, comparateur actif (MTX), radiographie	Tofacitinib avec et sans MTX comparé à ADA avec MTX
Nombre de patients traités	610	792	717	797	399	956	1 146
Durée totale de l'étude	6 mois	1 an	1 an	2 ans	6 mois	2 ans	1 an
Co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité[c]	Mois 3 : ACR20 Score HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 STSm DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 3 : ACR20 Score HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	Mois 6 : STSm ACR70	Mois 6 : ACR50
Durée minimale sous placebo avant le recours au tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour	Mois 3	Mois 6 (les sujets sous placebo ayant présenté une amélioration < 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses sont passés au tofacitinib à 3 mois)			Mois 3	NA	NA

a. ≤ 3 doses hebdomadaires (naïfs de MTX).
b. Les antipaludiques étaient autorisés.
c. Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : variation moyenne du STSm par rapport à l'inclusion ; pourcentage de sujets obtenant des réponses ACR20 ou ACR70 ; variation moyenne du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion ; pourcentage de sujets atteignant un DAS28-4(VS) < 2,6 (rémission).
STSm = Score total de Sharp modifié, ACR20(70) = amélioration ≥ 20 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) (≥ 70 %), DAS28 = score d'activité de la maladie sur 28 articulations, VS = vitesse de sédimentation, HAQ-DI = Indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle, IR : (*inadequate responder)* patients ayant présenté une réponse inadéquate au traitement, DMARD = (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug)* traitement de fond antirhumatismal, csDMARD = DMARD synthétique conventionnel, TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, NA = non applicable
ADA = adalimumab, MTX = méthotrexate.

Réponse clinique

Réponse ACR
Les pourcentages de patients traités par tofacitinib obtenant des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 au cours des études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start, et ORAL Strategy sont présentés dans le Tableau 10. Dans toutes les études, les patients traités soit par 5 mg soit par 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ont présenté des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement significatifs à 3 et 6 mois en comparaison aux patients sous placebo (ou *versus* MTX dans l'étude ORAL Start).

Au cours de l'étude ORAL Strategy, les réponses au tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX étaient numériquement similaires à celles de l'adalimumab 40 mg + MTX et les deux étaient numériquement plus élevées que celles du tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

L'effet thérapeutique était similaire chez les patients, indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse était rapide (dès la 2e semaine dans les études ORAL Solo, ORAL Sync et ORAL Step) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Tout comme pour la réponse ACR globale observée chez les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour, une amélioration constante a été observée pour chacun des composants de la réponse ACR par rapport à l'inclusion, notamment : nombre d'articulations gonflées et douloureuses ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; indices d'invalidité ;

évaluation de la douleur et CRP en comparaison avec les patients recevant le placebo plus MTX ou d'autres DMARDs dans toutes les études.

Tableau 10 : Proportion (%) de patients ayant une réponse ACR

ORAL Solo : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs				
Critère	**Temps**	**Placebo N = 122**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie N = 241**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie N = 243**
ACR20	Mois 3	26	60***	65***
	Mois 6	NA	69	71
ACR50	Mois 3	12	31***	37***
	Mois 6	NA	42	47
ACR70	Mois 3	6	15*	20***
	Mois 6	NA	22	29
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs				
Critère	**Temps**	**Placebo + DMARDs N = 158**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARDs N = 312**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + DMARDs N = 315**
ACR20	Mois 3	27	56***	63***
	Mois 6	31	53***	57***
	Mois 12	NA	51	56
ACR50	Mois 3	10	27***	33***
	Mois 6	13	34***	36***
	Mois 12	NA	33	42
ACR70	Mois 3	2	8**	14***
	Mois 6	3	13***	16***
	Mois 12	NA	19	25
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
Critère	**Temps**	**Placebo**	**Tofacitinib deux fois par jour + MTX**		**Adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines + MTX**
		N = 105	**5 mg N = 198**	**10 mg N = 197**	**N = 199**
ACR20	Mois 3	26	59***	57***	56***
	Mois 6	28	51***	51***	46**
	Mois 12	NA	48	49	48
ACR50	Mois 3	7	33***	27***	24***
	Mois 6	12	36***	34***	27**
	Mois 12	NA	36	36	33

ACR70	Mois 3	2	12**	15***	9*
	Mois 6	2	19***	21***	9*
	Mois 12	NA	22	23	17

ORAL Scan : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX				
Critère	**Temps**	**Placebo + MTX N = 156**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 316**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 309**
ACR20	Mois 3	27	55***	66***
	Mois 6	25	50***	62***
	Mois 12	NA	47	55
	Mois 24	NA	40	50
ACR50	Mois 3	8	28***	36***
	Mois 6	8	32***	44***
	Mois 12	NA	32	39
	Mois 24	NA	28	40
ACR70	Mois 3	3	10**	17***
	Mois 6	1	14***	22***
	Mois 12	NA	18	27
	Mois 24	NA	17	26

ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF				
Critère	**Temps**	**Placebo + MTX N = 132**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 133**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 134**
ACR20	Mois 3	24	41*	48***
	Mois 6	NA	51	54
ACR50	Mois 3	8	26***	28***
	Mois 6	NA	37	30
ACR70	Mois 3	2	14***	10*
	Mois 6	NA	16	16

ORAL Start : patients naïfs de MTX				
Critère	**Temps**	**MTX N = 184**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie N = 370**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie N = 394**
ACR20	Mois 3	52	69***	77***
	Mois 6	51	71***	75***
	Mois 12	51	67**	71***
	Mois 24	42	63***	64***

ACR50	Mois 3	20	40***	49***
	Mois 6	27	46***	56***
	Mois 12	33	49**	55***
	Mois 24	28	48***	49***
ACR70	Mois 3	5	20***	26***
	Mois 6	12	25***	37***
	Mois 12	15	28**	38***
	Mois 24	15	34***	37***

ORAL Strategy : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX				
Critère	**Temps**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 384**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 376**	**Adalimumab + MTX N = 386**
ACR20	Mois 3	62,50	70,48‡	69,17
	Mois 6	62,84	73,14‡	70,98
	Mois 12	61,72	70,21‡	67,62
ACR 50	Mois 3	31,51	40,96‡	37,31
	Mois 6	38,28	46,01‡	43,78
	Mois 12	39,31	47,61‡	45,85
ACR70	Mois 3	13,54	19,41‡	14,51
	Mois 6	18,23	25,00‡	20,73
	Mois 12	21,09	28,99‡	25,91

*p < 0,05 ; **p < 0,001 ; ***p < 0,0001 *versus* placebo (versus MTX pour ORAL Start) ;
‡p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX *versus* tofacitinib 5 mg pour ORAL Strategy (valeurs de p normales sans ajustement pour comparaisons multiples)
N = nombre de sujets analysés ; ACR20/50/70 = amélioration ≥ 20, 50, 70 % du score ACR *(American College of Rheumatology)* ; NA = non applicable; MTX = méthotrexate.

Réponse DAS28-4(VS)
Les patients inclus dans les études de phase 3 ont présenté un score d'activité de la maladie (DAS28-4[VS]) moyen de 6,1 – 6,7 à l'inclusion. Des réductions significatives du DAS28-4(VS) par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 1,8 – 2,0 et 1,9 – 2,2 ont été observées chez les patients traités avec tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement, en comparaison avec les patients recevant le placebo (0,7 – 1,1) à 3 mois. La proportion de patients atteignant une rémission clinique DAS28 (DAS28-4[VS] < 2,6) dans les études ORAL Step, ORAL Sync et ORAL Standard est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Nombre (%) de sujets atteignant une rémission DAS28-4(VS) < 2,6 à 3 et 6 mois

	Temps d'évaluation	N	%
ORAL Step: patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Mois 3	133	6
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Mois 3	134	8*
Placebo + MTX	Mois 3	132	2
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Mois 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour	Mois 6	315	11***
Placebo	Mois 6	158	3
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Mois 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Mois 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC toutes les deux semaines + MTX	Mois 6	199	6*
Placebo + MTX	Mois 6	105	1

*p <0,05 ; ***p<0,0001 *versus* placebo ; SC = voie sous cutanée ; N = nombre de sujets analysés ; DAS28 = score d'activité de la maladie sur 28 articulations ; VS = vitesse de sédimentation.

Réponse radiographique
Dans les études ORAL Scan et ORAL Start, l'inhibition de la progression des lésions structurales a été évaluée par radiographie et exprimée comme la variation moyenne par rapport à l'inclusion du STSm et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement de l'interligne articulaire (PIA), à 6 et 12 mois.

Dans l'étude ORAL Scan, tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus un traitement de fond par MTX a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions structurales par rapport au placebo plus MTX à 6 et 12 mois. Administré à une dose de 5 mg deux fois par jour, tofacitinib plus MTX présentait des effets similaires sur la progression moyenne des lésions structurales (non statistiquement significatifs). Les analyses des scores d'érosion et de PIA étaient cohérentes avec les résultats globaux.

Dans le groupe placebo plus MTX, 78 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois (variation du STSm inférieure ou égale à 0,5), contre 89 % et 87 % des patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg (plus MTX) deux fois par jour respectivement (résultats tous deux significatifs *versus* placebo plus MTX).

Dans l'étude ORAL Start, le tofacitinib en monothérapie a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions structurales par rapport au MTX, à 6 et 12 mois, comme illustré dans le Tableau 12, inhibition qui s'est également maintenue à 24 mois. Les analyses des scores d'érosion et de PIA étaient cohérentes avec les résultats globaux.

Dans le groupe MTX, 70 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois, contre 83 % et 90 % des patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour respectivement, résultats tous deux significatifs *versus* MTX.

Tableau 12 : Progression radiographique à 6 et 12 mois

	ORAL Scan: patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX				
	Placebo + MTX N=139 Moyenne (ET)[a]	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N=277 Moyenne (ET)[a]**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne par rapport au placebo [b] (IC)**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N=290 Moyenne (ET) [a]**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne par rapport au placebo [b] (IC)**
STSm[c] Valeur initiale Mois 6 Mois 12	 33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	 31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	 - -0,3 (-0,7 ; 0,0) -0,6 (-1,3 ; 0,0)	 37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	 - -0,4 (-0,8 ; 0,0) -0,9 (-1,5 ; -0,2)
	ORAL Start: patients naïfs de MTX				
	MTX N=168 Moyenne (ET)[a]	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N=344 Moyenne (ET)[a]**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au MTX [d] (IC)**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N=368 Moyenne (ET)[a]**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au MTX [d] (IC)**
STSm[c] Valeur initiale Mois 6 Mois 12	 16 (29) 0,9 (2,7) 1,3 (3,7)	 20 (41) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	 - -0,7 (-1,0 ; -0,3) -0,9 (-1,4 ; -0,4)	 19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	 - -0,8 (-1,2 ; -0,4) -1,3 (-1,8 ; -0,8)

[a] ET = Ecart Type
[b] Différence entre les moyennes des moindres carrés du tofacitinib moins placebo (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)
[c] Les données à 6 mois et 12 mois représentent l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion
[d] Différence entre les moyennes des moindres carrés du tofacitinib moins MTX (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)

Réponse de la fonction physique et résultats liés à la santé

Tofacitinib, administré seul ou en association avec du MTX, a démontré des améliorations de la fonction physique, comme l'indique le score HAQ-DI. Les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration de la fonction physique significativement plus importante par rapport à l'inclusion et en comparaison avec le placebo à 3 mois (études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Step) et à 6 mois (études ORAL Sync et ORAL Standard). Les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration de la fonction physique significativement plus importante en comparaison avec le placebo dès la 2e semaine dans les études ORAL Solo et ORAL Sync. Les variations du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion au cours des études ORAL Standard, ORAL Step et ORAL Sync sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Variation moyenne des moindres carrés (MC) du score HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Adalimumab 40 mg une semaine sur deux + MTX
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX			
N=96	**N=185**	**N=183**	**N=188**
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF			
N=118	**N=117**	**N=125**	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(s)	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARD(s)**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + DMARD(s)**	
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs			
N=147	**N=292**	**N=292**	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001 ; tofacitinib *versus* placebo + MTX ; MC = moindres carrés ; N = nombre de patients ; NA = non applicable ; score HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire d'état de santé SF-36 (*Short Form Health Survey* -36). Comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport à l'inclusion du score SF-36 sur l'ensemble des 8 domaines ainsi qu'au niveau des scores des composantes physiques (PCS : *Physical Component Summary*) et des composantes mentales (MCS : *Mental Component Summary*) à 3 mois dans les études ORAL Solo, ORAL Scan et ORAL Step. Dans l'étude ORAL Scan, les améliorations moyennes du SF-36 se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités avec tofacitinib.

L'amélioration de la fatigue a été évaluée à l'aide de l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) à 3 mois, dans l'ensemble des études. Dans l'ensemble des 5 études, comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 et 10 mg deux fois par jour ont présenté des améliorations significativement plus importantes de leur niveau de fatigue par rapport à l'inclusion. Dans les études ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes du FACIT-F se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités avec tofacitinib.

Une amélioration du sommeil a été évaluée à l'aide des indices I et II des troubles du sommeil du questionnaire MOS-Sleep (*Medical Outcomes Study Sleep*) à 3 mois dans l'ensemble des études. Dans les études ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Scan, comparés aux patients sous placebo, les patients ayant reçu de tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour ont présenté des améliorations significativement plus importantes sur les deux échelles par rapport à l'inclusion. Dans les études ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes des deux échelles se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités par tofacitinib.

Maintien des réponses cliniques
Le maintien de l'effet thérapeutique a été évalué par les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 au cours d'études d'une durée s'étendant jusqu'à deux ans. Les variations du score HAQ-DI moyen et du DAS28-4(VS) se sont maintenues dans les deux groupes de traitement avec tofacitinib jusqu'à la fin des études.

Les preuves d'un maintien de l'efficacité du tofacitinib sur une durée allant jusqu'à 5 ans sont également apportées à partir de données issues d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, ainsi que d' études en ouvert de suivi à long terme jusqu'à 8 ans clôturées.

Données de sécurité contrôlées à long terme

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) était une vaste étude (N = 4362), post-autorisation randomisée contre comparateur actif, évaluant la sécurité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque CV définis comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane de 35,0 et 39,0 années de tabagisme, respectivement. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était l'étanercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux). Les co-critères d'évaluation principaux étaient : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu. Il s'agissait d'une étude

dont la puissance était événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Le traitement à l'étude tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients sont passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendant. Pour les patients du bras de traitement par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR était supérieure au critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM).

Les résultats concernant les MACE avérés, les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM), et certains autres événements sont présentés ci-dessous.

MACE (dont infarctus du myocarde) et maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Une augmentation des infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF. Une augmentation dose-dépendante des événements de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 14 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour[a]**	**Tous les tofacitinib[b]**	**Inhibiteur du TNF (TNFi)**
MACE[c]				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,91 (0,67 ; 1,21)	1,05 (0,78 ; 1,38)	0,98 (0,79 ; 1,19)	0,73 (0,52 ; 1,01)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	
IM fatal[c]				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IM non fatal[c]				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV[d]				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	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[d]				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP[d]				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

[a] Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.
[b] Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.
[c] Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.
[d] Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.
Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement d'un IM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge ≥ 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus

du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes (sauf CCNM) en particulier des cancers du poumon, des lymphomes et une augmentation des CCNM a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF.

Tableau 15 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes[a]

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour[b]**	**Tous les tofacitinib[c]**	**Inhibiteur du TNF (TNFi)**
Tumeurs malignes (sauf CCNM)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	1,13 (0,87 ; 1,45)	1,13 (0,86 ; 1,45)	1,13 (0,94 ; 1,35)	0,77 (0,55 ; 1,04)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,47 (1,00 ; 2,18)	1,48 (1,00 ; 2,19)	1,48 (1,04 ; 2,09)	
Cancer du poumon				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,23 (0,12 ; 0,40)	0,32 (0,18 ; 0,51)	0,28 (0,19 ; 0,39)	0,13 (0,05 ; 0,26)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,84 (0,74 ; 4,62)	2,50 (1,04 ; 6,02)	2,17 (0,95 ; 4,93)	
Lymphome				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,07 (0,02 ; 0,18)	0,11 (0,04 ; 0,24)	0,09 (0,04 ; 0,17)	0,02 (0,00 ; 0,10)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	3,99 (0,45 ; 35,70)	6,24 (0,75 ; 51,86)	5,09 (0,65 ; 39,78)	
CCNM				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,61 (0,41 ; 0,86)	0,69 (0,47 ; 0,96)	0,64 (0,50 ; 0,82)	0,32 (0,18 ; 0,52)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,90 (1,04 ; 3,47)	2,16 (1,19 ; 3,92)	2,02 (1,17 ; 3,50)	

[a] Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.
[b] Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.
[c] Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.
Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge ≥ 65 ans et tabagisme actif ou ancien (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mortalité
Une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. La mortalité a été principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.

Tableau 16 : Taux d'incidence et hazard ratio pour la mortalité[a]

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour[b]	Tous les tofacitinib[c]	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Mortalité (toutes causes confondues)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	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 mortelles				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	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 CV mortels				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	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 mortelles				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	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 au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.
[b] Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg deux fois par jour au tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.
[c] Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.
Abréviations : TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, CV = cardiovasculaire, Inf = infini

Rhumatisme psoriasique
L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées au cours de 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses). Les patients devaient présenter un psoriasis en plaques actif lors de la visite de sélection. Pour les deux études, les principaux critères d'évaluation étaient le taux de réponse ACR20 et la variation du score HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion.

L'étude PsA-I (OPAL BROADEN) a évalué 422 patients ayant précédemment présenté une réponse inadéquate (en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance) à un csDMARD (MTX pour 92,7 % des patients) ; 32,7 % des patients de cette étude avaient précédemment présenté une réponse inadéquate à > 1 csDMARD ou à 1 csDMARD et un DMARD synthétique ciblé (tsDMARD). Au cours de l'étude OPAL BROADEN, un traitement antérieur par inhibiteur du TNF n'était pas autorisé. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante ; 83,9 % des patients ont reçu du MTX, 9,5% des patients de la sulfasalazine et 5,7% des patients du léflunomide. La durée médiane du RP était de 3,8 ans. À l'inclusion, 79,9 % et 56,2 % des patients présentaient, respectivement, une enthésite et une dactylite. Les patients randomisés pour recevoir tofacitinib ont reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour pendant 12 mois. A 3 mois, les patients randomisés sont passés tout en respectant l'aveugle soit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit à tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont été traité jusqu'au 12ème mois. Les patients randomisés pour recevoir l'adalimumab (bras contrôle actif) ont reçu 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant 12 mois.

L'étude PsA-II (OPAL BEYOND) a évalué 394 patients ayant arrêté un inhibiteur du TNF en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance ; 36,0 % avaient précédemment présenté une réponse inadéquate à > 1 DMARD biologique. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante ; 71,6 % des patients ont reçu du MTX, 15,7% des patients de la sulfasalazine et 8,6% des patients du léflunomide. La durée médiane du RP a été de 7,5 ans. À l'inclusion, 80,7 % et 49,2 % des patients présentaient, respectivement, une enthésite et une dactylite**.** Les patients randomisés pour recevoir tofacitinib ont reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour pendant 6 mois. À 3 mois, les patients randomisés pour recevoir le placebo sont passés tout en respectant l'aveugle, soit au tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit au tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont été traités jusqu'au 6ème mois.

Signes et symptômes
À 3 mois, le traitement avec tofacitinib a entraîné des améliorations significatives de certains signes et symptômes du RP, telles que déterminées par les critères de réponse ACR20 par rapport au placebo. Les résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation importants sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Proportion (%) de patients atteints de RP ayant obtenu une réponse clinique et une variation moyenne par rapport à l'inclusion au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND

	DMARD synthétique conventionnel Patients ayant présenté une réponse inadéquate[a] (naïfs de TNFi)			TNFi Patients ayant présenté une réponse inadéquate[b]	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND[c]	
Groupe de traitement	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour**	**Adalimumab 40 mg SC q2S**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour**
N	105	107	106	131	131
ACR20 3 mois 6 mois 12 mois	 33 % NA NA	 50 %[d,*] 59 % 68 %	 52 %[*] 64 % 60 %	 24 % NA -	 50 %[d,***] 60 % -
ACR50 3 mois 6 mois 12 mois	 10 % NA NA	 28 %[e,**] 38 % 45 %	 33 %[***] 42 % 41 %	 15 % NA -	 30 %[e,*] 38 % -
ACR70 3 mois 6 mois 12 mois	 5 % NA NA	 17 %[e,*] 18 % 23 %	 19 %[*] 30 % 29 %	 10 % NA -	 17 % 21 % -
∆LEI[f] 3 mois 6 mois 12 mois	 -0,4 NA NA	 -0,8 -1,3 -1,7	 -1,1[*] -1,3 -1,6	 -0,5 NA -	 -1,3[*] -1,5 -
∆DSS[f] 3 mois 6 mois 12 mois	 -2,0 NA NA	 -3,5 -5,2 -7,4	 -4,0 -5,4 -6,1	 -1,9 NA -	 -5,2[*] -6,0 -
PASI75[g] 3 mois 6 mois 12 mois	 15 % NA NA	 43 %[d,***] 46 % 56 %	 39 %[**] 55 % 56 %	 14 % NA -	 21 % 34 % -

[*] Valeur de p nominale ≤ 0,05 ; [**] valeur de p nominale < 0,001 ; [***] valeur de p nominale < 0,0001 pour le traitement actif *versus* placebo au Mois 3.
Abréviations : SC = surface corporelle ; ∆LEI = variation de l'indice de Leeds pour l'enthésite (*Leeds Enthesitis Index*) par rapport à l'inclusion ; ∆DSS = variation du score de sévérité de la dactylite (*Dactylitis Severity Score*) par rapport à l'inclusion ; ACR20/50/70 = amélioration ≥ 20 %, 50 %, 70 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) ; csDMARD = DMARD synthétique conventionnel ; N = nombre de patients randomisés et traités ; NA = non applicable, étant donné que les données relatives au traitement par placebo ne sont pas disponibles au-delà du 3ème mois en raison du passage au traitement avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour ; SC q2s = par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ; TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ; PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity index*) ; PASI75 = amélioration ≥ 75 % du PASI.
[a] Réponse inadéquate à au moins 1 csDMARD en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.
[b] Réponse inadéquate à au moins 1 TNFi en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.
[c] La durée de l'étude OPAL BEYOND a été de 6 mois.
[d] Atteinte d'une significativité statistique globale de p ≤ 0,05 conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.
[e] Atteinte d'une significativité statistique au sein de la famille ACR (ACR50 et ACR70) de p ≤ 0,05 conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.
[f] Pour les patients dont le score initial était > 0.
[g] Pour les patients dont la SC initiale était ≥ 3 % et le PASI > 0.

À 3 mois, les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour, qu'ils soient naïfs d'inhibiteurs du TNF ou répondeurs inadéquats aux inhibiteurs du TNF, ont tous présenté des taux de réponse ACR20 significativement plus élevés que ceux du groupe placebo. L'analyse de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'activité de la maladie à l'inclusion et du sous-type de RP n'a pas permis d'identifier de différences en termes de réponse au traitement avec tofacitinib. Le nombre de patients atteints d'arthrite mutilante ou d'atteinte axiale était trop faible pour établir une évaluation pertinente. Des taux de réponse ACR20 statistiquement significatifs ont été observés avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans les deux études dès la semaine 2 (première évaluation post-inclusion) par rapport au placebo.

Au cours de l'étude OPAL BROADEN, 26,2 %, 25,5 % et 6,7 % des patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, l'adalimumab et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'activité minimale de la maladie (MDA) (différence de 19,5 % entre le traitement avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo [IC à 95 % : 9,9 ; 29,1]) à 3 mois. Au cours de l'étude OPAL BEYOND, 22,9 % et 14,5 % des patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'MDA. Néanmoins, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour n'a pas atteint le seuil de significativité statistique nominale (différence de 8,4 % entre le traitement et le placebo [IC à 95 % : -1,0 ; 17,8] à 3 mois).

Réponse radiographique
Au cours de l'étude OPAL BROADEN, la progression des lésions articulaires structurelles a été évaluée par radiographie à l'aide du score total de Sharp modifié selon van der Heijde (mTSS) et la proportion de patients présentant une progression radiographique (augmentation du mTSS de plus

de 0,5 par rapport à l'inclusion) a été évaluée à 12 mois. A 12 mois, 96 % et 98 % des patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, respectivement, n'ont pas présenté de progression radiographique (augmentation du mTSS inférieure ou égale à 0,5 par rapport à l'inclusion).

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé
Une amélioration de la fonction physique a été mesurée selon l'HAQ-DI. Les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante ($p \leq 0,05$) de la fonction physique initiale, par rapport au placebo, à 3 mois (voir tableau 18).

Tableau 18 : Variation du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion dans les études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND sur le RP

	Variation moyenne des moindres carrés du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion				
	DMARD synthétique conventionnel Patients ayant présenté une réponse inadéquate[a] (naïfs de TNFi)			**TNFi Patients ayant présenté une réponse inadéquate[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND**	
Groupe de traitement	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour**	**Adalimumab 40 mg SC q2S**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour**
N	104	107	106	131	129
3 mois	-0,18	-0,35[c,*]	-0,38[*]	-0,14	-0,39[c,***]
6 mois	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12 mois	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

[*] Valeur de p nominale ≤ 0,05 ; [***] valeur de p nominale < 0,0001 pour le traitement actif *versus* placebo au Mois 3.
Abréviations : DMARD = (*Disease Modifying Antirheumatic Drug*) traitement de fond antirhumatismal ; HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle ; N = nombre total de patients dans l'analyse statistique ; SC q2s = par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ; TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale.
[a] Réponse inadéquate à au moins un DMARD synthétique conventionnel (csDMARD) en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.
[b] Réponse inadéquate à au moins un inhibiteur du TNF (TNFi) en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.
[c] Atteinte d'une significativité statistique globale de $p \leq 0,05$ conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

À 3 mois, le taux de répondeurs HAQ-DI (réponse définie comme une diminution ≥ 0,35 par rapport à l'inclusion) au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND a été de 53 % et 50 %, respectivement, chez les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, de 31 % et 28 %, respectivement, chez les patients recevant le placebo, et de 53 % chez les patients recevant 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines (étude OPAL BROADEN uniquement).

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire d'état de santé SF-36v2 (*Short Form Health Survey*-36v2) ; la fatigue a été évaluée à l'aide de l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*). Comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante par rapport à l'inclusion du score SF-36v2 pour la fonction physique, du score SF-36v2 pour la composante physique, et des scores du FACIT-F, à 3 mois, au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur de p nominale ≤ 0,05). Les améliorations par rapport à l'inclusion des scores SF-36v2 et du FACIT-F se sont maintenues jusqu'au 6ème mois (OPAL BROADEN et OPAL BEYOND) et jusqu'au 12ème mois (OPAL BROADEN).

Les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante des douleurs arthritiques (telles que mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0-100) par rapport à l'inclusion, à la semaine 2 (première évaluation post-inclusion) et à 3 mois par rapport au placebo au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur de p nominale ≤ 0,05).

Spondylarthrite ankylosante
Le programme de développement clinique du tofacitinib visant à évaluer l'efficacité et la sécurité comprenait un essai de confirmation contrôlé contre placebo (étude AS-I). L'étude AS-I était une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 48 semaines, mené auprès de 269 patients adultes ayant une réponse inadéquate (réponse clinique inadéquate ou intolérance) à au moins 2 AINS. Les patients ont été randomisés et traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou placebo pendant 16 semaines de traitement en aveugle, puis tous sont passés au tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant 32 semaines supplémentaires. Les patients présentaient une maladie active, définie à la fois par l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) et par un score de douleur dorsale (BASDAI question 2) supérieur ou égal à 4, malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes ou DMARD.

Environ 7 % et 21 % des patients ont utilisé de façon concomitante du méthotrexate ou de la sulfasalazine, respectivement, de l'inclusion à la Semaine 16. Les patients ont été autorisés à recevoir une faible dose stable de corticostéroïdes oraux (8,6 % l'ont reçue) et/ou d'AINS (81,8 % l'ont reçue) de l'inclusion à la Semaine 48. Vingt-deux pour cent des patients ont eu une réponse inadéquate à 1 ou 2 antagonistes du TNF. Le critère d'évaluation principal était d'évaluer la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS20 à la Semaine 16.

Réponse clinique

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations plus importantes des réponses ASAS20 et ASAS40 que ceux traités par placebo à la Semaine 16 (tableau 19). Les réponses se sont maintenues de la Semaine 16 à la Semaine 48 chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.
Tableau 19 : Réponses ASAS20 et ASAS40 à la Semaine 16, étude AS-I

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Réponse ASAS20*, %	29	56	27 (16 ; 38)**
Réponse ASAS40*, %	13	41	28 (18 ; 38)**

* erreur de type I contrôlée.
** $p < 0,0001$.

L'efficacité du tofacitinib a été démontrée chez les patients naïfs de bDMARD et chez les patients avec une réponse inadéquate aux TNFi (TNFi-IR) ou ayant pris des bDMARD (non-IR) (tableau 20).

Tableau 20. Réponses ASAS20 et ASAS40 (%) selon l'antécédent thérapeutique à la semaine 16, étude AS-I

Antécédents thérapeutiques	Critère d'évaluation de l'efficacité					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Naïf de bDMARD	105	102	28 (15 ; 41)	105	102	31 (19 ; 43)
TNFi-IR ou bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1 ; 44)	31	31	19 (2 ; 37)

ASAS20 = amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 20 % et augmentation ≥ 1 unité dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10, et aucune aggravation ≥ 20 % et ≥ 1 unité dans le domaine restant ; ASAS40 = amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 40 % et ≥ 2 unités dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10 et aucune aggravation dans le domaine restant ; bDMARD = (biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug) traitement de fond antirhumatismal biologique ; IC = intervalle de confiance ; non-IR = réponse non inadéquate ; TNFi-IR = réponse inadéquate aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale.

Les améliorations des composantes de la réponse ASAS et des autres mesures de l'activité de la maladie étaient plus élevées chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour que chez ceux recevant le placebo à la Semaine 16, comme le montre le tableau 21. Les améliorations se sont maintenues de la Semaine 16 à la Semaine 48 chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Tableau 21 : Composantes de l'ASAS et autres mesures de l'activité de la maladie à la Semaine 16, étude AS-I

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)		
	Inclusion (moyenne)	**Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)**	**Inclusion (moyenne)**	**Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)**	**Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)**
Composantes de l'ASAS					
– Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-10)[a,*]	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07 ; -1,05)**
– Douleur rachidienne totale (0-10)[a,*]	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10 ; -1,14)**
– BASFI (0-10)[b,*]	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66 ; -0,80)**
– Inflammation (0-10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18 ; -1,25)**
Score BASDAI[d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88 ; -1,00)**
BASMI[e,*]	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67 ; -0,37)**
hsCRP[f,*] (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20 ; -0,72)**
ASDAScrp[g,*]	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16 ; -0,79)**

* erreur de type I contrôlée.
** $p < 0,0001$.
[a] Mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = non active ou aucune douleur et 10 = très active ou douleur la plus sévère.
[b] Indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = facile et 10 = impossible.
[c] L'inflammation est la moyenne de deux auto-évaluations de la raideur rapportées par le patient dans le BASDAI.
[d] Score total de l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath.
[e] Indice de métrologie de la spondylarthrite ankylosante de Bath.
[f] Protéine C réactive à haute sensibilité.
[g] Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante avec protéine C réactive.
MMC = moyenne des moindres carrés

Autres résultats liés à la santé
Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations depuis l'inclusion, plus importantes sur la qualité de vie de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) (-4,0 *vs* -2,0) et du score total de l'évaluation fonctionnelle de la maladie chronique - Fatigue (FACIT-F) (6,5 vs 3,1) par rapport aux patients sous placebo à la Semaine 16 ($p < 0,001$). Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations systématiquement plus importantes par rapport à l'inclusion dans le domaine des scores des composantes physiques (PCS : *Physical Component Summary*) du questionnaire d'état de santé SF-36 version 2 (*Short Form Health Survey* -36v2) que les patients sous placebo à la Semaine 16.

Rectocolite hémorragique
L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib pour le traitement de patients adultes atteints de RCH active modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique ≥ 2 et sous-score des saignements rectaux ≥ 1) ont été évaluées au cours de 3 études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo : 2 études d'induction identiques (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2) suivies d'une étude d'entretien (OCTAVE Sustain). Les patients recrutés avaient fait l'objet d'au moins 1 échec d'un traitement conventionnel, incluant des corticostéroïdes, des immunomodulateurs et/ou un inhibiteur du TNF. Des doses concomitantes stables d'aminosalicylates oraux et de corticostéroïdes (prednisone ou dose quotidienne équivalente jusqu'à 25 mg) étaient autorisées avec réduction des corticostéroïdes jusqu'à leur interruption imposée dans les 15 semaines suivant l'inclusion dans l'étude d'entretien. Tofacitinib était administré en monothérapie (c'est-à-dire sans utilisation concomitante d'agents biologiques et d'immunosuppresseurs) pour la RCH.

Le Tableau 22 fournit des informations supplémentaires concernant le plan de l'étude concernée et les caractéristiques de la population.

Tableau 22 : Études cliniques de phase 3 portant sur tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Groupes de traitement (rapport de randomisation)	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour placebo (4:1)**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour placebo (4:1)**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour Tofacitinib 10 mg deux fois par jour placebo (1:1:1)**
Nombre de patients recrutés	598	541	593
Durée de l'étude	8 semaines	8 semaines	52 semaines
Critère d'évaluation principal de l'efficacité	Rémission	Rémission	Rémission
Critères d'évaluation secondaires importants de l'efficacité	Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse	Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse	Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse Rémission sans corticostéroïdes prolongée parmi les patients en rémission à l'inclusion
Échec antérieur d'un traitement par TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Échec antérieur d'un traitement par corticostéroïdes	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Échec antérieur d'un traitement par immunosuppresseurs	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Utilisation des corticostéroïdes à l'inclusion	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Abréviations : TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ; RCH = rectocolite hémorragique.

De plus, la sécurité et l'efficacité de tofacitinib ont été évaluées au cours d'une étude d'extension en ouvert, à long terme (OCTAVE Open). Les patients qui avaient terminé 1 des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) mais n'avaient pas obtenu de réponse clinique ou les patients qui avaient terminé ou étaient sortis de façon précoce en raison d'un échec du traitement lors de l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain) étaient éligibles à l'étude OCTAVE Open. Les patients des études OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2 n'ayant pas obtenu de réponse clinique après 8 semaines au cours de l'étude OCTAVE Open devaient sortir de l'étude OCTAVE Open. La diminution des corticostéroïdes était également requise lors de l'entrée dans l'étude OCTAVE Open.

Données d'efficacité de l'induction (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2)
Le critère d'évaluation principal des études OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2 était la proportion des patients en rémission à la semaine 8 et le critère d'évaluation secondaire important était la proportion des patients présentant une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo total ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de 0 ou 1.

Une proportion significativement plus élevée de patients traités avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour a obtenu une rémission, une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse et une réponse clinique à la semaine 8 par rapport au placebo au cours des deux études, comme indiqué au Tableau 23.

Les résultats en matière d'efficacité basés sur les lectures endoscopiques par les centres de l'étude étaient cohérents avec les résultats basés sur les lectures endoscopiques centralisées.

Tableau 23 : Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 8 (OCTAVE induction étude 1 et OCTAVE induction étude 2)

	OCTAVE induction étude 1			
	Lecture endoscopique centralisée		Lecture endoscopique locale	
Critère d'évaluation	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour**	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour**
	N = 122	**N = 476**	**N = 122**	**N = 476**
Rémission[a]	8,2 %	18,5 %‡	11,5 %	24,8 %‡
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse[b]	15,6 %	31,3 %†	23,0 %	42,4 %*
Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse[c]	1,6 %	6,7 %‡	2,5 %	10,9 %‡
Réponse clinique[d]	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	OCTAVE induction étude 2			
	Lecture endoscopique centralisée		**Lecture endoscopique locale**	
Critère d'évaluation	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour**	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour**
	N = 112	**N = 429**	**N = 112**	**N = 429**
Rémission[a]	3,6 %	16,6 %†	5,4 %	20,7 %†
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse[b]	11,6 %	28,4 %†	15,2 %	36,4 %*
Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse[c]	1,8 %	7,0 %‡	0,0 %	9,1 %‡
Réponse clinique[d]	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

* $p < 0,0001$; † $p < 0,001$; ‡ $p < 0,05$.
N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.
a. Critère d'évaluation principal : la rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
b. Critère d'évaluation secondaire important : l'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).
c. La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0.
d. La réponse clinique était définie comme une diminution par rapport à l'inclusion du score de Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %, avec une diminution conjointe du sous-score des saignements rectaux ≥ 1 point ou un sous-score absolu des saignements rectaux de 0 ou 1.

Dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF, une proportion plus importante des patients traités avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour a obtenu une rémission et une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 par rapport au placebo. Cette différence entre les traitements était constante entre les 2 sous-groupes (Tableau 24).

Tableau 24. Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation principal et secondaires importants de l'efficacité à la semaine 8 par sous-groupe de traitement par un inhibiteur du TNF (OCTAVE induction étude 1 et OCTAVE induction étude 2, lecture endoscopique centralisée)

OCTAVE induction étude 1		
Critère d'évaluation	**Placebo N = 122**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 476**
Rémission[a]		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse[c]		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE induction étude 2		
Critère d'évaluation	**Placebo N = 112**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 429**
Rémission[a]		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse[c]		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = facteur de nécrose tumorale ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.
a. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
b. Patients naïfs d'inhibiteur du TNF inclus
c. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).

Dès la semaine 2, la visite de l'étude programmée le plus précocement, et à chaque visite par la suite, des différences significatives ont été observées entre tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le placebo dans les modifications, par rapport à l'inclusion, des saignements rectaux et de la fréquence des selles, ainsi que du score de Mayo partiel.

Entretien (OCTAVE Sustain)
Les patients ayant terminé 8 semaines d'une des études d'induction et obtenu une réponse clinique ont été à nouveau randomisés dans l'étude OCTAVE Sustain ; 179 patients sur 593 (30,2 %) étaient en rémission à l'inclusion dans OCTAVE Sustain.

Le critère d'évaluation principal de l'étude OCTAVE Sustain était la proportion des patients en rémission à la semaine 52. Les 2 critères d'évaluation secondaires importants étaient la proportion des patients présentant une amélioration de l'aspect endoscopique à la semaine 52 et la proportion des patients présentant une rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion dans OCTAVE Sustain.

Une proportion significativement plus élevée de patients dans les groupes de traitement tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour a rempli les critères d'évaluation suivants à la semaine 52 par rapport au placebo : rémission, amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse, normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse, maintien de la réponse clinique, rémission parmi les patients en rémission à l'inclusion, et rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion, comme indiqué au

Tableau 25 : Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 (OCTAVE sustain)

	Lecture endoscopique centralisée			Lecture endoscopique locale		
Critère d'évaluation	**Placebo N = 198**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197**	**Placebo N = 198**	**Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198**	**Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197**
Rémission[a]	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse[b]	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse[c]	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Maintien de la réponse clinique[d]	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Rémission parmi les patients en rémission à l'inclusion[a,f]	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion[e,f]	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Rémission sans corticostéroïdes parmi les patients prenant des corticostéroïdes à l'inclusion[a,g]	10,9 %	27,7 %†	27,6 %†	13,9 %	32,7 %†	31,0 %†

* p < 0,0001 ; ** p < 0,001 ; † p < 0,05 pour tofacitinib *versus* placebo.
N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.
a. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
b. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).
c. La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0.
d. Le maintien de la réponse clinique était définie comme une diminution par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) du score de Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %, avec une diminution conjointe du sous-score des saignements rectaux ≥ 1 point ou un sous-score des saignements rectaux de 0 ou 1. Les patients devaient être en réponse clinique à l'inclusion dans l'étude d'entretien OCTAVE Sustain.
c. La rémission prolongée sans corticostéroïdes a été définie comme une rémission sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la visite lors des deux semaines 24 et 52.
f. N = 59 pour le placebo, N = 65 pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour, N = 55 pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour.
g. N = 101 pour le placebo, N = 101 pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour, N = 87 pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans échec d'un inhibiteur du TNF antérieur, une proportion plus importante des patients traités soit avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour a atteint les critères d'évaluation suivants à la semaine 52 de l'étude OCTAVE Sustain par rapport au placebo : rémission, amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ou rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion (Tableau 26). Cette différence entre traitement et placebo était similaire pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans le sous-groupe des patients sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF. Dans le sous-groupe des patients avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF, la différence observée entre traitement et placebo était numériquement plus importante pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour que pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour de 9,7 à 16,7 points de pourcentage pour les critères d'évaluation principal et secondaires importants.

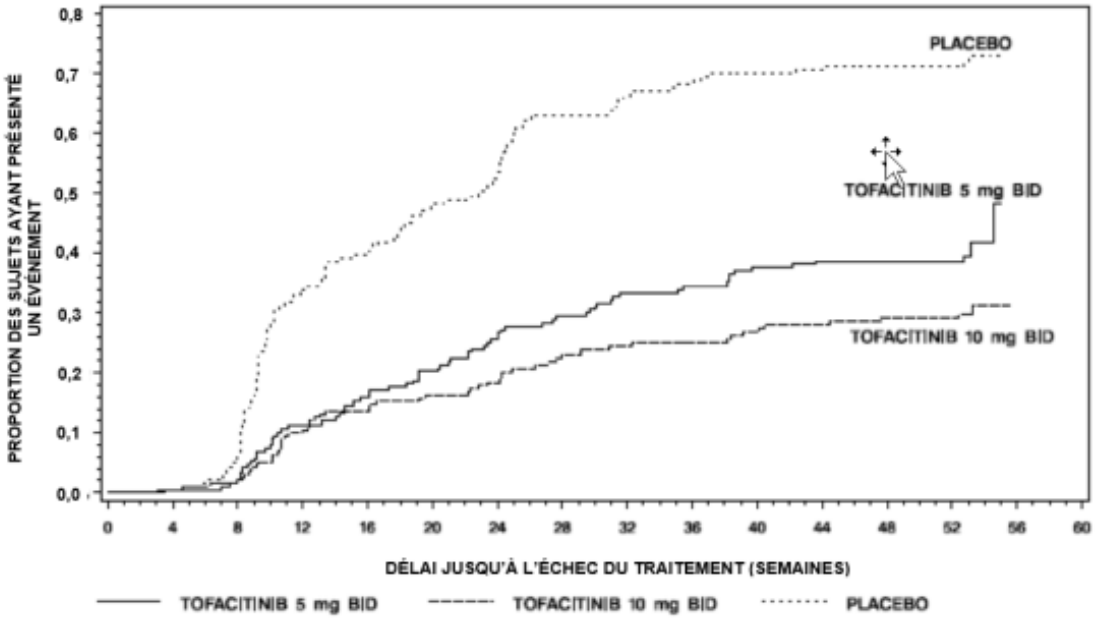
Tableau 26 : Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation principal et secondaires importants de l'efficacité à la semaine 52 par sous-groupe de traitement par un inhibiteur du TNF (OCTAVE sustain, lecture endoscopique centralisée)

Critère d'évaluation	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197
Rémission[a]			
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse[c]			
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion[d]			
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF[b]	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = facteur de nécrose tumorale ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.
a. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
b. Patients naïfs d'inhibiteur du TNF inclus.
c. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).
d. La rémission prolongée sans corticostéroïdes était définie comme une rémission sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la visite lors des deux semaines 24 et 52.

La proportion des patients dans les deux groupes tofacitinib qui ont présenté un échec du traitement était inférieure à celle du groupe placebo à tous les points d'évaluation, dès la semaine 8, le premier point d'évaluation auquel un échec du traitement a été évalué, comme indiqué à la Figure 2.

Figure 2. Délai jusqu'à l'échec du traitement lors de l'étude du traitement d'entretien OCTAVE sustain (courbes de Kaplan-Meier)



p < 0,0001 pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour *versus* placebo.
p < 0,0001 pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour *versus* placebo.
BID = deux fois par jour.
L'échec du traitement était défini comme une augmentation du score de Mayo ≥ 3 points par rapport à l'inclusion dans l'étude d'entretien accompagnée d'une augmentation du sous-score des saignements rectaux de ≥ 1 point et d'une augmentation du sous-score endoscopique de ≥ 1 point conduisant à un sous-score endoscopique absolu ≥ 2 après un traitement d'une durée minimum de 8 semaines dans l'étude.

Résultats liés à la santé et à la qualité de vie
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré une amélioration supérieure, par rapport à l'inclusion, à celle du placebo pour les scores PCS (composant physique abrégé) et MCS (composant mental abrégé) et dans la totalité des 8 domaines du SF-36 au cours des études d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Au cours de l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré un maintien supérieur de l'amélioration par rapport au placebo pour les scores PCS et MCS et dans la totalité des 8 domaines du SF-36 aux semaines 24 et 52.

Tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré une amélioration supérieure, par rapport à l'inclusion, à celle du placebo à la semaine 8 pour le score total et tous les scores des 4 domaines de l'IBDQ (Questionnaire Maladie intestinale inflammatoire) (symptômes intestinaux, fonction systémique, fonction émotionnelle et fonction sociale) au cours des études d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Au cours de l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré un maintien supérieur de l'amélioration par rapport au placebo pour le score total et tous les scores des 4 domaines de l'IBDQ aux semaines 24 et 52.

Des améliorations ont également été observées dans l'EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) et divers domaines du questionnaire WPAI-UC (Détérioration de la productivité au travail et de l'activité) dans les études d'induction et d'entretien par rapport au placebo.

Étude d'extension en ouvert (OCTAVE Open)
Les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique dans l'une des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) après 8 semaines de tofacitinib 10 mg deux fois par jour ont été autorisés à entrer dans une étude d'extension en ouvert (OCTAVE Open). Après 8 semaines supplémentaires de tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open, 53 % (154/293) des patients ont obtenu une réponse clinique et 14 % (42/293) ont obtenu une rémission.

Les patients ayant obtenu une réponse clinique dans l'une des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour mais ayant présenté un échec du traitement après que leur dose ait été réduite à tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou après un arrêt du traitement dans OCTAVE Sustain (c'est-à-dire, qu'ils ont été randomisés au placebo), ont vu leur dose augmentée à tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open. Après 8 semaines sous tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open, une rémission a été obtenue chez 35 % (20/58) des patients ayant reçu tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans OCTAVE Sustain et 40 % (40/99) des patients ayant fait l'objet d'un arrêt de la dose dans OCTAVE Sustain. Au mois 12 de OCTAVE Open, 52 % (25/48) et 45 % (37/83) de ces patients ont obtenu une rémission, respectivement.

De plus, au mois 12 de l'étude OCTAVE Open, 74 % (48/65) des patients qui avaient obtenu une rémission à la fin de l'étude OCTAVE Sustain sous soit tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit tofacitinib 10 mg deux fois par jour étaient restés en rémission pendant qu'ils recevaient tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tofacitinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans d'autres types plus rares d'arthrite juvénile idiopathique et dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et RP juvénile

Le programme de phase 3 de tofacitinib pour l'AJI comprenait un essai de phase 3 terminé (étude JIA-I [A3921104]) et un essai d'extension à long

terme (ELT) en cours (A3921145). Les sous-groupes AJI suivants ont été inclus dans ces études : les patients atteints de polyarthrite à RF+ ou RF-, d'oligoarthrite étendue, d'AJI systémique présentant une arthrite active et aucun symptôme systémique actuel (désignés par l'ensemble de données JIA polyarticulaire) et deux sous-groupes distincts de patients atteints de RP juvénile et d'arthrite avec enthésite (ERA). Cependant, la population d'efficacité AJI polyarticulaire ne comprend que les sous-groupes de patients atteints de polyarthrite à RF+ ou RF- ou d'oligoarthrite étendue ; des résultats non concluants ont été observés dans le sous-groupe des patients atteints d'AJI systémique présentant une arthrite active et aucun symptôme systémique actuel. Les patients atteints de RP juvénile sont inclus dans un sous-groupe d'efficacité distinct. Les patients atteints d'ERA ne sont pas inclus dans l'analyse d'efficacité.

Tous les patients éligibles dans l'étude JIA-I ont reçu, en ouvert, des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou une solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour pendant 18 semaines (phase préalable) ; les patients qui ont obtenu au moins une réponse ACR30 pour l'AJI à la fin de la phase en ouvert ont été randomisés (1/1) pour recevoir soit des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib actif ou une solution buvable de tofacitinib, soit un placebo dans la phase en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse ACR30 pour l'AJI à la fin de la phase préalable en ouvert ou qui ont connu un seul épisode de poussée de la maladie à un moment quelconque ont été exclus de l'étude. Au total, 225 patients ont été recrutés dans la phase préalable en ouvert. Parmi eux, 173 (76,9 %) patients ont été éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle pour recevoir soit des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib actif ou une solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour (n = 88), soit un placebo (n = 85). 58 (65,9 %) patients du groupe tofacitinib et 58 (68,2 %) patients du groupe placebo prenaient du MTX pendant la phase en double aveugle, ce qui était autorisé mais non requis par le protocole.

133 patients atteints d'AJI polyarticulaire [polyarthrite à RF+ ou RF- et oligoarthrite étendue] et 15 patients atteints de RP juvénile ont été randomisés dans la phase en double aveugle de l'étude et inclus dans les analyses d'efficacité présentées ci-dessous.

Signes et symptômes
Une proportion significativement plus faible de patients atteints d'AJI polyarticulaire dans l'étude JIA-I et traités par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou par la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour ont présenté une poussée à la semaine 44 par rapport aux patients recevant le placebo. Une proportion significativement plus élevée de patients atteints d'AJI polyarticulaire traités par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib ou la solution buvable de tofacitinib a obtenu des réponses ACR30, 50 et 70 pour l'AJI par rapport aux patients sous placebo à la semaine 44 (tableau 27).

La survenue de poussées de la maladie et les résultats ACR30/50/70 dans l'AJI ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les sous-types d'AJI polyarthrite à RF+, polyarthrite à RF-, oligoarthrite étendue et RP juvénile et ont été cohérents avec ceux de la population globale de l'étude.
La survenue de poussées de la maladie et les résultats ACR30/50/70 dans l'AJI ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour avec l'utilisation concomitante de MTX au Jour 1 [n = 101 (76 %)] et ceux sous tofacitinib en monothérapie [n = 32 (24 %)]. En outre, la survenue d'une poussée de la maladie et les résultats ACR30/50/70 de l'AJI ont également été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire ayant déjà reçu un bDMARD [n = 39 (29 %)] et ceux naïfs de bDMARD [n = 94 (71 %)].

Dans l'étude JIA-I, à la semaine 2 de la phase préalable en ouvert, la réponse ACR30 chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire a été de 45,03 %.

Tableau 27 : Critères d'évaluation de l'efficacité principal et secondaires chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire à la semaine 44* dans l'étude JIA-I (toutes les valeurs de $p < 0,05$)

Critère d'évaluation principal (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Taux d'occurrence	Différence (%) par rapport au placebo (IC à 95 %)
Survenue d'une poussée de la maladie	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8 ; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Critères d'évaluation secondaires (erreur de type I contrôlée)	**Groupe de traitement**	**Taux de réponse**	**Différence (%) par rapport au placebo (IC à 95 %)**
ACR30 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	72 %	24,7 (8,50 ; 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
ACR50 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	67 %	20,2 (3,72 ; 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
ACR70 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	55 %	17,4 (0,65 ; 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	
Critères d'évaluation secondaires (erreur de type I contrôlée)	**Groupe de traitement**	**Moyenne des MC (ETM)**	**Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)**
Changement de l'indice d'invalidité CHAQ par rapport au début de l'essai en double aveugle	Tofacitinib 5mg deux fois par jour (N = 67 ; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22 ; -0,01)
	Placebo (N = 66 ; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = *American College of Rheumatology* ; CHAQ = *childhood health assessment questionnaire* (questionnaire d'évaluation de la santé des enfants) ; IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; n = nombre de patients ayant des observations à la visite ; N = nombre total de patients ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; ETM = erreur-type de la moyenne.
* La phase en double aveugle de 26 semaines s'étend de la semaine 18 à la semaine 44, le jour de la randomisation et après.
Les critères d'évaluation contrôlés par erreur de type I sont testés dans cet ordre : poussée de la maladie, ACR50 pour l'AJI, ACR30 pour l'AJI, ACR70 pour l'AJI, indice d'invalidité CHAQ.

Dans la phase en double aveugle, chacun des composants de la réponse ACR pour l'AJI a révélé une plus grande amélioration par rapport à l'inclusion en ouvert (Jour 1) à la semaine 24, et à la semaine 44 pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire traités avec la solution buvable de tofacitinib dosée à 5 mg deux fois par jour ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude JIA-I.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé
Les changements de la fonction physique dans l'étude JIA-I ont été mesurés par l'indice d'invalidité CHAQ. Le changement moyen par rapport à l'inclusion en double aveugle de l'indice d'invalidité CHAQ chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire a été significativement plus faible dans le groupe traité par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou par la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour par rapport au placebo à la semaine 44 (tableau 27). Les résultats de changement moyen par rapport à l'inclusion en double aveugle de l'indice d'invalidité CHAQ ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les sous-types d'AJI polyarthrite à RF+, polyarthrite à RF-, oligoarthrite étendue et RP juvénile et ont été cohérents avec ceux de la population globale de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil PK de tofacitinib est caractérisé par une absorption rapide (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 à 1 heure), une élimination rapide (demi-vie d'environ 3 heures) et des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition systémique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues en 24 – 48 heures, avec une accumulation négligeable après deux administrations par jour.

Absorption et distribution
Tofacitinib est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale de 74 %. L'administration concomitante de tofacitinib avec un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune fluctuation de l'AUC alors que la C_{max} a été réduite de 32 %. Dans les études cliniques, tofacitinib était administré indépendamment des repas.

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution est de 87 L. La liaison de tofacitinib aux protéines sériques est d'environ 40 %. Tofacitinib se lie de manière prédominante avec l'albumine et ne semble pas se lier à l'α-1 glycoprotéine acide. Tofacitinib est distribué à parts égales entre les globules rouges et le plasma.

Biotransformation et élimination
Les mécanismes de clairance de tofacitinib sont à environ 70 % de métabolisme hépatique et 30 % d'excrétion rénale de la molécule mère. Le métabolisme de tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP2C19. Dans une étude radiomarquée chez l'être humain, plus de 65 % de la radioactivité totale dans la circulation concernaient la substance active sous forme inchangée, les 35 % restants étant attribués à 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la radioactivité totale. Tous les métabolites ont été observés chez les espèces animales et devraient avoir une activité 10 fois inférieure à celle de tofacitinib pour l'inhibition des JAK1/3. Aucune preuve de stéréoconversion n'a été détectée dans les échantillons humains. L'activité pharmacologique de tofacitinib est attribuée à la molécule mère. *In vitro*, tofacitinib est un substrat du MDR1, mais n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des OATP1B1/1B3, ou des OCT1/2.

Pharmacocinétique chez les patients
En raison de l'inflammation chronique, l'activité enzymatique des enzymes du CYP est réduite chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints de PR, la clairance orale de tofacitinib ne varie pas avec le temps, ce qui indique que le traitement avec tofacitinib ne normalise pas l'activité de l'enzyme CYP.

L'analyse PK de population chez des patients atteints de PR a indiqué que l'exposition systémique (AUC) de tofacitinib dans les extrêmes de poids corporel (40 kg, 140 kg) était similaire (à 5 % près) à celle observée chez un patient pesant 70 kg. Il a été estimé que les patients âgés de 80 ans présentaient une AUC supérieure de moins de 5 % par rapport à celle des sujets d'âge moyen de 55 ans. Il a été estimé que les femmes présentaient une AUC inférieure de 7 % par rapport aux hommes. Les données disponibles ont également démontré qu'il n'existe aucune différence majeure au niveau de l'AUC de tofacitinib entre les patients blancs, noirs et asiatiques. Une relation quasi linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution a été observée, donnant lieu à des concentrations maximales (C_{max}) plus élevées et des concentrations minimales (C_{min}) plus basses chez les patients les plus légers. Néanmoins, cette différence n'est pas jugée cliniquement pertinente. La variabilité inter-sujets (coefficient de variation en pourcentage) de l'AUC de tofacitinib est estimée à environ 27 %.

Les résultats de l'analyse PK de population chez les patients atteints de RP actif,d'une RCH modérée à sévère ou de SA étaient cohérents avec ceux observés chez les patients atteints de PR.

Insuffisance rénale
Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 – 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine : 30 – 49 mL/min) et sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ont présenté une AUC supérieure de 37 %, 43 % et 123 %, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), la contribution de la dialyse à la clairance totale de tofacitinib était relativement faible. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg, l'AUC moyenne chez les sujets présentant une IRT en fonction des concentrations mesurées un jour sans dialyse était supérieure d'environ 40 % (intervalle de confiance à 90 % : 1,5 – 95 %) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Dans les études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients dont la clairance de la créatinine à l'inclusion (estimée par la formule de Cockcroft-Gault) était inférieure à 40 mL/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une AUC 3 % et 65 % plus élevée, respectivement, en comparaison aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Au cours des études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 4.4), ou chez les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou C positif.

Interactions

Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et n'est pas un inhibiteur des UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur des MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ou de la MRP à des concentrations cliniques significatives.

Comparaison de la PK des formulations, comprimés à libération prolongée et comprimés pelliculés

Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib une fois par jour ont démontré une équivalence PK (AUC et C_{max}) avec les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour.

Population pédiatrique

Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique
L'analyse PK de population basée sur les résultats des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour et de la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour a indiqué que la clairance de tofacitinib et le volume de distribution diminuaient tous deux avec la diminution du poids corporel chez les patients atteints d'AJI. Les données disponibles ont indiqué qu'il n'y avait pas de différences cliniquement pertinentes dans l'exposition au tofacitinib (AUC), en fonction de l'âge, de la race, du sexe, du type de patient ou de la sévérité de la maladie à l'inclusion. La variabilité entre les sujets (% du coefficient de variation) de l'AUC a été estimée à environ 24 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, des effets ont été observés sur les systèmes immunitaire et hématopoïétique et ont été attribués aux propriétés pharmacologiques de tofacitinib (inhibition des JAK). Des effets indésirables liés à l'immunosuppression, tels que des infections bactériennes et virales et des lymphomes, ont été observés à des doses cliniquement pertinentes. Des cas de lymphome ont été observés chez 3 des 8 singes adultes à des niveaux d'exposition correspondant à 6 ou 3 fois l'exposition clinique à tofacitinib (AUC de la fraction libre chez l'être humain à une dose de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour), et chez 0 des 14 singes juvéniles à des niveaux d'exposition correspondant à 5 ou 2,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'exposition chez les singes à la dose maximale sans effet néfaste observable (NOAEL) pour les lymphomes était quasiment 1 ou 0,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. D'autres observations à des doses supérieures à l'exposition chez l'être humain ont inclus des effets sur les systèmes hépatique et gastro-intestinal.

D'après les résultats issus d'une série de tests de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*, tofacitinib ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique.

Le potentiel carcinogène de tofacitinib a été évalué dans une étude de carcinogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 et dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats. Le tofacitinib n'était pas cancérigène pour les souris à des niveaux d'exposition correspondant à 38 ou 19 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des tumeurs testiculaires à cellules interstitielles (de Leydig) bénignes ont été observées chez les rats : les tumeurs à cellules de Leydig bénignes observées chez le rat ne sont pas associées à un risque de survenue de tumeurs à cellules de Leydig chez l'être humain. Des hibernomes (tumeurs malignes de tissu adipeux marron) ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à 83 ou 41 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des thymomes bénins ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition correspondant à 187 ou 94 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour.

Il a été démontré que tofacitinib était tératogène chez des rats et des lapins, et qu'il induisait des effets sur la fertilité des rats femelles (baisse du taux de gestation, diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables, et augmentation des résorptions précoces), la parturition et le développement péri/post-natal. Tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, la motilité des spermatozoïdes ou la concentration spermatique. Tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations environ 2 fois supérieures à celles du sérum, de 1 à 8 heures après l'administration. Dans les études menées chez des rats et des singes juvéniles, aucun effet lié au tofacitinib n'a été observé sur le développement osseux des mâles ou des femelles à des expositions similaires à celles obtenues aux doses autorisées chez l'être humain.

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. Dans l'étude sur la fertilité des rats juvéniles, aucun signe de toxicité pour le développement, aucun effet sur la maturation sexuelle, et aucun signe de toxicité pour la reproduction (accouplement et fertilité) n'a été noté après la maturité sexuelle. Dans les études de 1 mois chez le rat juvénile et de 39 semaines chez le singe juvénile, des effets liés au tofacitinib sur les paramètres immunitaires et hématologiques compatibles avec l'inhibition de JAK1/3 et JAK2 ont été observés. Ces effets étaient réversibles et conformes à ceux également observés chez les animaux adultes à des expositions similaires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

cellulose microcristalline
lactose monohydraté
croscarmellose sodique
stéarate de magnésium

Pelliculage

hypromellose 6cP (E464)
dioxyde de titane (E171)
lactose monohydraté
macrogol 3350
triacétine
FD&C Bleu n°2/Laque aluminique d'indigotine (E132) (dosage 10 mg uniquement)
FD&C Bleu n°1/Laque aluminique bleu brillant FCF (E133) (dosage 10 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

Flacons en PEHD avec gel de silice déshydratant et bouchon en polypropylène sécurité enfant contenant 60 ou 180 comprimés pelliculés.

Plaquettes en Aluminium/PVC avec feuille de protection en aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 56, 112 ou 182 comprimés pelliculés.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

Flacons en PEHD avec gel de silice déshydratant et bouchon en polypropylène sécurité enfant contenant 60 ou 180 comprimés pelliculés.

Plaquettes en aluminium/PVC avec feuille de protection en aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 56, 112 ou 182 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mars 2017
Date de renouvellement de l'autorisation : 04 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/01/26

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.

26A09