

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 septembre 2017***Date d'examen par la Commission : 13 septembre 2017***tofacitinib****XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1)

Laboratoire PFIZER FRANCE

Code ATC	L04AA29 (immunosuppresseur sélectif, traitement de fond ciblé de synthèse anti-JAK)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« XELJANZ en association avec du 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). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non-infériorité de XELJANZ (tofacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX, - l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable, - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>la Commission de la transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.</p>
ISP	XELJANZ est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à son libellé d'indication d'AMM, XELJANZ pourrait être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).</p> <p>Cependant, la Commission, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action, et, d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille que comme OLUMIANT (baricitinib), XELJANZ soit utilisé, de préférence, en 3^{ème} intention ou plus (à savoir après l'échec d'une biothérapie).</p> <p>La Commission considère que l'association au méthotrexate doit être privilégiée et que la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p>
Population cible	La population cible de XELJANZ est au maximum de 30 700 patients
Recommandations	<p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.</p> <p>La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai de 3 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/03/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie ATU nominative (3 patients) Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR) qui comprend : <ul style="list-style-type: none">- une étude de tolérance (A3921133) versus anti-TNF dont les résultats sont attendus pour 2020, dont l'objectif est de poursuivre l'évaluation du risque carcinogène et cardiovasculaire ;- une évaluation du risque d'infections et de diminution du taux de lymphocytes dans la phase d'extension ouverte des études pivots (étude A3921024)- la participation à des registres européens et au registre américain (CORRONA) de surveillance des risques identifiés.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA29 tofacitinib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'un nouvel agent chimique, inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 3), enzymes impliquées dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) à travers la transduction de signaux de nombreuses cytokines.

Ce médicament est le 2^{ème} représentant des inhibiteurs des Janus kinases évalué par la Commission¹. Comme OLUMIANT (baricitinib) qui lui inhibe les JAK 1 et 2, XELJANZ (tofacitinib) a la particularité de s'administrer par voie orale contrairement aux traitements de fond biologiques actuellement disponibles qui s'administrent tous par voie parentérale. Son schéma posologique est d'un comprimé à 5 mg **deux fois par jour** contrairement à OLUMIANT qui est en prise unique journalière (4 mg en général).

Conformément à son libellé d'indication de l'AMM (superposable à celui d'OLUMIANT), XELJANZ en association au méthotrexate peut être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques). Il peut aussi être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

¹ Le baricitinib (OLUMIANT), autre anti-JAK, 1^{er} médicament de cette classe à avoir été évalué par la Commission, avis du 21 juin 2017.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« XELJANZ en association avec du 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).

XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR.

Posologie

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

Ajustement posologique

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

Interruption et arrêt du traitement

Le traitement par XELJANZ 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 1, 2 et 3 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/mm³.

Tableau 1 : Faible numération absolue des lymphocytes

Faible numération absolue des lymphocytes (NAL)	
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 interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750. Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre 5 mg deux fois par jour.
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 présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³.

Tableau 2 : Faible numération absolue des neutrophiles

Faible numération absolue des neutrophiles (NAN)	
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 interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre 5 mg deux fois par jour.

NAN 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 présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl.

Tableau 3 : Faible taux d'hémoglobine

Faible taux d'hémoglobine	
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.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 – 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine : 30 – 49 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent continuer à prendre une dose réduite de 5 mg une fois par jour et ce, même après hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour. XELJANZ ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

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. Pour les patients âgés ayant des difficultés à avaler, les comprimés de XELJANZ[®] 5 mg peuvent être écrasés et pris avec de l'eau.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XELJANZ chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

L'utilisation de XELJANZ chez les patients âgés de moins de 2 ans dans l'indication arthrite juvénile idiopathique n'est pas justifiée. »

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. Selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de 2014², la prise en charge repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le contrôle serré (« tight control ») de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (« treat to target »). En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission de la Transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels.

Pour le traitement de 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines)³. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

Les biomédicaments envisageables dans cette situation sont les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 6 (tocilizumab), un modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), le rituximab uniquement dans certaines circonstances.

- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'addition d'un biomédicament peut être proposée.

L'utilisation d'un biomédicament, quel qu'il soit, doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation de biomédicament en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab compte tenu de sa supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul.

² Gaujoux-Viala C. et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 2014; 81:303-12.

³ O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013;369:307-18

En cas d'échec d'un premier biomédicament, la rotation vers un autre biomédicament se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des biomédicaments au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR², la pratique médicale actuelle est le plus souvent de débiter par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique et du recul de 15 ans et de l'excellente efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

Désormais, on dispose, en plus des biothérapies, de nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases : le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ).

Dans son avis du 21 juin 2017, la Commission a conseillé que le baricitinib soit utilisé de préférence, en l'état actuel des connaissances, en 3^{ème} intention (à savoir après l'échec d'une biothérapie) voire plus. En tant qu'autre anti-JAK, le tofacitinib pourrait être une alternative au baricitinib.

Couverture du besoin médical :

Bien que l'on dispose d'un arsenal thérapeutique comportant de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action, le besoin thérapeutique dans la PR reste partiellement couvert. Le besoin médical reste insuffisamment couvert, compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles ainsi que du besoin en termes d'optimisation galénique des traitements disponibles qui sont actuellement tous administrés par voie injectable SC ou IV au long cours.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (cf. Tableau ci-dessous) sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : « les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond ». Il doit être utilisé de préférence en association au MTX mais peut être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Parmi ces comparateurs on distingue :

6.1.1 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques dont le MTX (en 2^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - un autre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT)
 - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA), étanercept (ENBREL) et ses biosimilaires (BENEPALI et ERELZI), certolizumab pégol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI),
 - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires (FLIXABI, INFLECTRA et REMSIMA),
 - un anti-IL 6 par voie IV et par voie SC : tocilizumab (ROACTEMRA),
 - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et par voie SC : abatacept (ORENCIA),
 - un anti-IL-1 par voie SC : anakinra (KINERET).
 -
- En monothérapie :
 - un autre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT)
 - trois anti-TNF par voie SC : adalimumab, étanercept et certolizumab pégol,
 - le tocilizumab.

Note :

L'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2^{ème} ligne).

6.1.2 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR, chez les patients avec une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF (en 3^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - le baricitinib
 - le tocilizumab,
 - l'abatacept,
 - un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et ses biosimilaires (TRUXIMA et RIXATHON).
- En monothérapie : le tocilizumab et le baricitinib.

Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ actuellement disponibles dans le traitement de la PR

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-JAK (même classe pharmaco-thérapeutique que XELJANZ)					
OLUMIANT baricitinib Lilly	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	21/06/2017	Important	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au MTX par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2ème intention c'est-à-dire après échec du MTX, - mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable, - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.</p>	Oui
Anti-TNF					
HUMIRA Adalimumab Abbvie	En association au MTX est indiqué pour :	02/11/2005	Important	<p>En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires.</p> <p>En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.</p>	Oui
	<p>- le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate</p> <p>- <i>le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX.</i></p> <p>HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.</p>	20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant		N/A (naïfs)

ENBREL Etanercept Pfizer	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui	
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non	
BENEPALI Etanercept Biogen Idec	<i>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX.</i> Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui	
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non	
ERELZI Etanercept Sandoz		19/07/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui	
			Insuffisant	N/A	Non	
CIMZIA Certolizumab pegol UCB Pharma	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.	Oui	
				CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le <i>traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).</i>	07/09/2016	Insuffisant
SIMPONI Golimumab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate - <i>le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX</i> Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important (échec du MTX)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui	
		09/11/2016 (naïfs)	Insuffisant (naïfs)	N/A	Non	

REMICADE Infliximab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : - les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée -les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARDs Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	Oui
FLIXABI Infliximab Biogen		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
		29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Oui
INFLECTRA Infliximab Hospira France		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui	
REMSIMA Infliximab Celtrion	19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non	
	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui	
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non

Inhibiteur d'interleukines

ROACTEMRA IV 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	Oui
	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde	16/12/2015	Insuffisant	N/A	Non

	active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.				
ROACTEMRA SC 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC) Tocilizumab Roche	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	Oui
KINERET Anakinra Swedish Orphan Biovitrum	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Abatacept Bristol-Myers-Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	18/07/2007 14/0/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC 125 mg, solution injectable Abatacept Bristol-Myers-Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui

Anti-lymphocytes B					
MABTHERA Rituximab Roche	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence (13 décembre 2006).	Oui
		18/07/2007			
TRUXIMA Rituximab Biogaran		19/04/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.	Oui
RIXATHON Rituximab Sandoz	27/09/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, RIXATHON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA solution à diluer pour perfusion.	En cours	

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ sont l'ensemble des médicaments cités dans le tableau.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

Cette spécialité dispose d'une AMM dans 52 pays notamment en Europe, aux États-Unis (novembre 2012), au Canada, en Suisse et au Japon (2013).

Prise en charge

Les évaluations en vue de la prise en charge sont en cours en Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne, Pays Bas et Belgique.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du tofacitinib (XELJANZ) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) repose principalement sur les résultats de 7 études de phase III, contrôlées, randomisées en double aveugle.

Dans ces études, deux posologies du tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour ont été évaluées mais seule la posologie 5 mg deux fois par jour a obtenu une AMM dans la PR.

Sur les 6 études réalisées dans l'indication retenue par l'AMM à savoir l'échec d'au moins un DMARD (2^{ème} ligne et plus) :

- 3 études ont été réalisées chez des patients **ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance au MTX** (tofacitinib + MTX versus placebo + MTX pour ORAL SCAN⁴ et ORAL STANDARD^{5,6} et tofacitinib + MTX versus placebo + MTX et adalimumab + MTX pour ORAL STRATEGY⁷). A noter que les résultats de l'étude ORAL STRATEGY n'étaient pas disponibles au moment de l'obtention de l'AMM.
- 2 études ont porté sur des **patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un DMARD (classique ou biologique)** : étude ORAL SOLO⁸ en monothérapie et étude ORAL SYNC⁹ en association à un DMARD classique (csDMARD),
- 1 étude a porté sur des patients **ayant eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF** en association avec le MTX (étude ORAL STEP).

⁴ Van der Heijde D. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65(3):559-70

⁵ Van Vollenhoven R. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-19

⁶ Cette étude a comporté un groupe adalimumab, mais la comparaison à celui-ci n'était que secondaire et ne permet pas de conclure.

⁷ Fleischmann R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10093):457-468

⁸ Fleischmann R. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507

⁹ Kremer J. et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2013;159:253-261

Une étude (étude ORAL START¹⁰) a comparé le tofacitinib en monothérapie chez des patients naïfs de MTX comparativement au MTX (hors AMM¹¹). Les patients pouvaient avoir reçu d'autres DMARD. Bien que 60% de la population de l'étude soit hors AMM (naïve de DMARD), cette étude est décrite car elle a évalué l'efficacité de la monothérapie (validée par l'AMM) sur un critère d'intérêt, l'inhibition des dommages articulaires.

Ces études sont décrites dans le tableau 2 ci-après.

¹⁰ Lee EB et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2014;370:2377-86.

¹¹ 60% des patients de l'étude étaient naïfs de DMARD (donc hors AMM) et 40% étaient en échec d'un DMARD autre que le MTX (correspond à la population de l'AMM).

Tableau 2. Description des principales études ayant évalué le tofacitinib dans la PR

Population étudiée	Naïf de MTX (1 ^{ère} ligne) ¹¹	Réponse inadéquate au MTX			Réponse inadéquate à au moins un DMARD biologique ou non biologique		Réponse inadéquate à anti-TNF
Nom de l'étude	ORAL START	ORAL SCAN	ORAL STANDARD	ORAL STRATEGY	ORAL SOLO	ORAL SYNC	ORAL STEP
Dates	25/01/2010 au 13/03/2013	31/03/2009 au 10/02/2012	20/03/2009 au 10/03/2011	06/08/2014 au 16/12/2016	09/02/2009 au 23/06/2010	18/05/2009 au 17/01/2011	12/10/2009 au 17/03/2011
Comparateur	MTX	Placebo + MTX	Placebo + MTX Adalimumab + MTX ¹²	Adalimumab	Placebo	Placebo	Placebo
Groupe tofacitinib (Monothérapie/ Association)	Monothérapie	Association MTX	Association MTX	Monothérapie et Association MTX	Monothérapie antimalarique autorisé	Association csDMARD	Association MTX antimalarique autorisé
Co-critères principaux de jugement	mTSS¹³ et ACR¹⁴ 70	ACR 20, mTSS , HAQ-DI ¹⁵ et DAS ¹⁶ 28-4(VS) < 2,6	ACR 20, HAQ-DI et DAS28-4(VS) < 2,6	ACR 50	ACR 20, HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	ACR 20, HAQ-DI, DAS28-4(VS) < 2,6	ACR 20, HAQ-DI, DAS28-4(VS) < 2,6
Durée	2 ans	2 ans	1 an	1 an	6 mois	1 an	6 mois
Effectif randomisé	958	800	717	1146	611	795	399
Traitements antérieurs reçus	6,8% traités par MTX ¹⁷ , 38,7% par un autre csDMARD et 2 patients avaient été traités par anti-TNF	100% prétraités par MTX, 15,9% par anti-TNF et 4,6% par un autre bDMARD.	100% prétraités par MTX, 7,1% par anti-TNF et 2,1% par un autre bDMARD.	100% prétraités par MTX, 31 à 37% par un autre csDMARD, 4-7% par un anti-TNF, 4-5% par un autre bDMARD	84,9% prétraités par MTX, 66,4% par un autre csDMARD, 16,2% par anti-TNF et 6,7% par autre bDMARD.	99,8% traités par csDMARD dont 84,3% par MTX, 6,6% par anti-TNF et 2,9% par un autre bDMARD	98,5% prétraités par MTX, 30,8% par un autre csDMARD, 99,2% par anti-TNF et 11,5% par bDMARD autre qu'un anti-TNF.
Principaux résultats d'efficacité	Supériorité démontrée versus MTX sur la radiographie (mTSS) et sur l'ACR 70.	Supériorité démontrée versus placebo+ MTX uniquement sur ACR 20 et pas sur la radiographie (mTSS) ¹⁸	Supériorité démontrée vs placebo + MTX sur l'ensemble des critères de jugement, Aucune conclusion versus adalimumab	Non-infériorité tofa+ MTX vs adalimumab + MTX Non-infériorité tofa seul vs tofa+MTX non démontrée	Supériorité démontrée versus MTX sur ACR 20 et HAQ et pas sur la rémission DAS28	Supériorité démontrée versus placebo + csDMARD sur l'ensemble des critères de jugement	Supériorité démontrée versus placebo + MTX sur ACR 20 et HAQ-DI pas sur la rémission DAS28

¹² Comparaison secondaire ne permettant pas de conclure formellement

¹³ Score total de Sharp évaluant la progression radiologique modifié allant de 0-448, plus le score est élevé plus les dommages articulaires sont importants

¹⁴ American College of Rheumatology, mesure la réponse clinique

¹⁵ Health Assessment Questionnaire Disability index mesure la capacité fonctionnelle

¹⁶ Disease activity score il s'agit du score d'activité de la maladie

¹⁷ Moins de 3 semaines de traitement par MTX, ils étaient considérés comme naïfs

¹⁸ Les critères suivants ne peuvent être pris en compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique

8.1.1 Etude ORAL START (patients naïfs de MTX, tofacitinib en monothérapie versus MTX)

Etude ORAL START ¹	
Type de l'étude	Etude de supériorité randomisée en double aveugle
Durée	Durée de suivi de 2 ans
Objectif principal	Comparer le tofacitinib 5 et 10 mg au MTX en monothérapie
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<p>Les patients devaient être âgés de 18 ans et plus et avoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PR selon les critères de l'ACR 1987 • Activité modérée à sévère définie par (NAD¹⁹ ≥ 6 et NAG ≥ 6 et VS > 28mm/h ou CRP > 7 mg/L • Au moins 3 érosions distinctes des articulations au niveau postéro-antérieur de la main et du poignet ou des signes radiographiques antéro-postérieurs du pied ou en l'absence d'érosion, le patient devait avoir un facteur rhumatoïde positif ou des anticorps anti CPP positifs. • Répondre aux critères globaux du statut fonctionnel de classe I, II et III de l'ACR 1991.
Traitements	<p>Les patients ont été randomisés suivant un ratio 2 :2 :1 pour recevoir soit le tofacitinib 5 mg x2/j soit le tofacitinib 10 mg x2/j ou le MTX (titration progressive de 10 mg/semaine à 20 mg/semaine)</p> <p>La durée de suivi a été de 2 ans</p>
Parmi les critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant reçu plus de 3 doses hebdomadaires de MTX • Ou si moins de 3 semaines de traitement, patients ayant arrêté le méthotrexate pour intolérance
Critères principaux de jugement	<p>2 co-critères de jugement principaux :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score total de Sharp modifié (mTSS)²⁰ à 6 mois 2. Pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 70 à 6 mois
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Variation moyenne du mTSS entre l'inclusion et 12 et 24 mois, du score d'érosion et du score de pincement de l'interligne articulaire entre l'inclusion et 6, 12 et 24 mois, • Pourcentage de patients sans progression radiographique (définie par une variation du mTSS ≤ 0,5 unités) et sans aucune nouvelle érosion) à 6, 12 et 24 mois, • ACR 20, 50 et 70, rémission (DAS 28-4 (VS) < 2,6) ou faible activité (DAS 28-4 (VS) ≤ 3,2) • Variation du HAQ-DI, NAD et/ ou NAG, évaluation globale de la PR par le patient, EVA, évaluation de la PR par le médecin, qualité de vie évaluée par SF 36, FACIT (fatigue), MOS-sleep scale, EQ-5D.
Calcul de l'effectif	<p>Le score radiographique mTSS a déterminé l'effectif : il a été estimé que 900 patients étaient nécessaires pour détecter une différence de 0,9 unité sur le mTSS avec une puissance de 90% et une différence d'au moins 15% (avec une réponse sous MTX de l'ordre de 20%) sur l'ACR 70 avec une puissance supérieure à 90%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse n'a pas été réalisée en ITT mais a porté sur les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude et qui avait eu une mesure initiale et post-traitement de la variable (Full Analysis Set - FAS). Les données manquantes ont été gérées selon la méthode d'imputation des non réponders (NRI).</p> <p>Les co-critères principaux ont été évalués au cours d'une analyse intermédiaire prévue à 6 mois selon une approche séquentielle hiérarchique pour contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses selon l'ordre : score mTSS puis réponse ACR70 et dose de 10 mg testée en premier puis 5 mg.</p> <p>Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 en bilatéral et 0,025 en unilatéral.</p> <p>Les critères de jugement secondaires ont été analysés sans ajustement pour multiplicité des tests.</p> <p>Les analyses finales ont été réalisées à 2 ans.</p>

¹⁹ Nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, vitesse de sédimentation globulaire

²⁰ Ce score varie de 0 à 448, un score élevé traduit une dégradation articulaire importante.

➤ Répartition des patients

Sur les 958 patients randomisés, 956 ont reçu au moins une dose de tofacitinib.

La proportion de patients ayant terminé la 2^{ème} année de traitement a été de 69%. Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été les événements indésirables (EI) (10,5%) et le manque d'efficacité (6%).

La population de l'analyse d'efficacité (FAS) comprenait 952 patients soit 99% de l'effectif randomisé.

➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. La majorité des patients (79,1%) était des femmes. L'âge moyen était de 49,6 ans, la durée moyenne de la maladie depuis le diagnostic était comprise entre 2,6 et 3,3 ans.

Les patients de l'étude étaient considérés comme naïfs de MTX s'ils avaient reçu moins de trois doses hebdomadaires mais ils pouvaient avoir reçu des DMARD. Concernant les traitements antérieurs, **6,8% des patients avaient reçu du méthotrexate avant la sélection, 38,7% des patients avaient été traités par des DMARD conventionnels autre que le méthotrexate et deux patients (0,2%) avaient reçu un inhibiteur anti-TNF (étanercept).**

➤ Résultats

Une radiographie initiale et post-traitement n'était disponible que pour 93% des patients

A 6 mois, la variation moyenne du score radiographique mTSS par rapport à l'inclusion (co-critère principal de jugement) et la proportion de patients obtenant une réponse ACR 70 à 6 mois (2^{ème} co-critère principal de jugement) dans les groupes tofacitinib 10 mg x2/j et 5 mg x2/j ont été supérieures à celles du groupe méthotrexate (cf. tableau 3).

Les résultats de suivi à 1 an et à 2 ans ont suggéré un maintien de l'efficacité. Les résultats sur les critères secondaires sont de nature exploratoire car aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué dans cette étude.

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les co-critères principaux de jugement hiérarchisés (population FAS) - étude ORAL START

	MTX	Tofacitinib 5 mgx2/j (AMM)	Tofacitinib 10 mgx2/j (hors AMM)
Co-critère de jugement principal = Variation du score radiographique de Sharp modifié (mTSS) entre l'inclusion et 6 mois, extrapolation linéaire			
N²¹	166	346	369
Variation du mTSS entre l'inclusion et 6 mois	0,84	0,18	0,04
Différence vs MTX (IC 95%)		-0,66 (-1,03 ; -0,28)	-0,81(-1,18 ; -0,44)
p		0,0006	<0,0001
Co-critère de jugement principal = Taux de réponse ACR70 à 6 mois, imputation des données manquantes comme des échecs (NRI)			
n/N (%)	22/184	94/369 (25,47)	148/393 (37,66)
Différence vs MTX (IC 95%)	(11,96)	13,51 (7,05 ; 19,97)	25,70 (18,99 ; 32,40)
p		<0,0001	<0,0001
Résultats à 1 an et 2 ans sur les critères principaux de jugement			
Variation du mTSS à 12 mois	1,2	0,4	0,2
Variation du mTSS à 24 mois	2,1	0,6	0,3
ACR 70 à 12 mois (%)	15,2	28,7	38,1
ACR 70 à 24 mois (%)	15,2	34,4	37,6

²¹ Nombre de patients pour lesquels des valeurs de score de Sharp étaient disponibles, une radiographie initiale et post-traitement n'était disponible que pour 93% des patients.

Note :

Selon les auteurs de la publication de cette étude, la différence minimale cliniquement pertinente pour le mTSS est de 4,6 points, ce qui correspond à 1% du score maximal. Dans cette étude, les différences ont été inférieures à cette différence minimale cliniquement pertinente.

Ces résultats sont toutefois similaires à ceux des bDMARD dans d'autres études et ont été jugés acceptables par l'EMA.

A noter que la différence observée entre le tofacitinib 5 mg et le placebo sur l'ACR 70 a été légèrement inférieure à la différence minimale attendue d'au moins 15% utilisée pour le calcul de l'effectif.

8.1.2 Etude ORAL SCAN (patients en échec du MTX, poursuite du MTX antérieur, tofacitinib en association au MTX versus placebo + MTX)

Etude ORAL SCAN	
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée en double aveugle
Objectif principal	Comparer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib 5 et 10 mg au placebo, en association au MTX.
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Critères de PR active identiques à ceux de l'étude ORAL START et• Traitement par du MTX sous forme orale ou parentale depuis au moins 4 mois de manière continue à une posologie comprise entre 15 et 25 mg par semaine. La posologie devait être stable depuis au moins 6 semaines.• Réponse clinique inadéquate au MTX définie par la présence d'une activité résiduelle de la maladie.
Traitements	Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le tofacitinib 5 mg x2/j soit le tofacitinib 10 mg x2/j ou le placebo, en association au MTX pour tous les patients. A partir du 3 ^{ème} mois, les patients sous placebo pouvaient recevoir un traitement de secours par tofacitinib 5 ou 10 mg en cas de non réponse. A 6 mois, tous les patients encore sous placebo ont été traités par tofacitinib 5 ou 10 mg. La durée de suivi a été de 2 ans avec une analyse intermédiaire prévue à 1 an.
Critères principaux de jugement	4 co-critères de jugement principaux : <ol style="list-style-type: none">1. Réponse ACR 20 à 6 mois2. Variation moyenne (mTSS) entre l'inclusion et 6 mois3. Variation moyenne de HAQ-DI entre l'inclusion et 3 mois4. Pourcentage de patients en rémission (DAS28-4(VS) < 2,6) à 6 mois
Parmi les critères de jugement secondaires	ACR 20, 50 et 70 à toutes les visites, rémission DAS 28-4 (VS) < 2,6 ou faible activité (DAS 28-4 (VS) ≤ 3,2), proportion de patients sans progression radiographique à 6, 12 et 24 mois, Variation moyenne du score mTSS, du score d'érosion et du score de pincement de l'interligne articulaire entre l'inclusion et 6, 12 et 24 mois, Nombre d'articulations douloureuses et/ou gonflées, évaluation globale de la PR par le patient et par le médecin, EVA, Qualité de vie évaluée par SF 36, FACIT (fatigue), MOS-sleep scale, EQ-5D.
Calcul de l'effectif	Le score mTSS a déterminé l'effectif de l'étude au moyen de simulations. Il a été estimé que 750 patients étaient nécessaires pour avoir une puissance de 90% sur le score mTSS, sur l'ACR20 (différence de réponse d'au moins 20% avec une réponse sous placebo de 30%) et sur l'HAQ-DI, (différence d'au moins 0,3 sous l'hypothèse d'un écart-type de 0,75) et une puissance de 99% pour détecter une différence d'au moins 15% (avec une réponse sous placebo de 10%) sur le DAS28-4(VS) < 2,6.
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été réalisées Full Analysis Set – FAS. Une analyse hiérarchique séquentielle a été utilisée dans l'ordre suivant : <ol style="list-style-type: none">1. réponse ACR20,2. mTSS,3. HAQ-DI4. DAS28-4 (VS) < 2,6. De plus, la dose de 10 mg a été testée en premier puis celle de 5 mg. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 en bilatéral et 0,025 en unilatéral. Les données manquantes ont été traitées selon la méthode d'imputation des non répondeurs (NRI). Pour l'ACR 20 et le DAS 28, les valeurs manquantes du score radiographique ont été imputées par extrapolation linéaire. Les critères de jugement secondaires ont été analysés sans ajustement pour multiplicité.

➤ **Répartition des patients**

Sur les 800 patients randomisés, 797 ont reçu au moins une dose de tofacitinib. La proportion de patients ayant terminé la 2^{ème} année a été de 67,6%. A 3 mois, 42 patients du groupe placebo non répondeurs ont reçu un traitement de secours par tofacitinib 5 mg et 37 par tofacitinib 10 mg.

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. La majorité des patients (85,2%) était des femmes. L'âge moyen était de 52,8 ans, la durée moyenne de la maladie était de 9 ans. Tous les patients avaient préalablement été traités par au moins un DMARD : 99,9% avaient été traités par du MTX, 61,9% par un autre DMARD conventionnel. De plus, 15,9% des patients avaient déjà été traités par anti-TNF et 4,6% par un autre bDMARD²².

➤ **Résultats**

A 6 mois, la réponse ACR 20 (le premier des 4 co-critères principal de jugement) dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x 2/j en association au MTX a été supérieure à celle du groupe placebo + MTX.

En revanche, la progression du score radiographique mTSS à 6 mois (2ème co-critère principal de jugement) n'a pas été statistiquement différente entre le tofacitinib 5 mg x2/j et le placebo. Compte tenu de ce résultat non significatif, la séquence hiérarchique a été arrêtée. En conséquence, les résultats sur les autres critères ne sont présentés qu'à titre indicatif et ne peuvent être pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

Tableau 4. Résultats d'efficacité sur les critères hiérarchisés (population FAS, NRI) - étude ORAL SCAN

	placebo	Tofacitinib 5 mg X 2/j = AMM	Tofacitinib 10 mg X 2/j
Co-critère de jugement principal = ACR20 à 6 mois n/N (%) Différence vs placebo (IC 95%) p	39/154 (25,32%)	159/309 (51,46%) 23,13 (17,28 - 34,97) <0,0001	191/309 (61,81%) 36,48 (27,73-45,23) <0,0001
Co-critère de jugement principal = Variation du mTSS à 6 mois Différence vs placebo (IC 95%) p	0,47	0,12 -0,34 (-0,73 ; 0,04) NS	0,06 -0,40 (-0,79 ; -0,02) 0,0376
Co-critère de jugement principal = Variation HAQ-DI à 3 mois Différence vs placebo (IC 95%)	-0,15	-0,40 -0,25 (-0,34 ; -0,16)	-0,54 -0,40 (-0,49 ; -0,31)
Co-critère de jugement principal = Rémission DAS28-4 (VS) à 6 mois n/N (%) Différence vs placebo (IC 95%)	2/129 (1,55%)	19/265 (7,17%) 5,61 (1,85 ; 9,38)	41/257 (15,95) 14,40 (9,44 ; 19,36)

Les résultats sur les critères secondaires sont de nature exploratoire car aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué dans cette étude.

Note : La différence observée sur l'ACR 20 entre le tofacitinib 5 mg et le placebo de 23% a été conforme à celle attendue de 20%.

²² Il pouvait s'agir de : abatacept, anakinra, atacicept, baminercept, rituximab, tocilizumab, zanolimumab, canakinumab. Source : rapport d'étude.

8.1.3 Etude ORAL STANDARD (patients en échec du MTX poursuivant leur traitement antérieur par MTX, tofacitinib versus placebo)

Etude ORAL STANDARD	
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée en double aveugle
Objectif principal	Comparer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib 5 et 10 mg versus placebo, en association au MTX. Parmi les objectifs secondaires, comparer l'adalimumab versus placebo et versus tofacitinib.
METHODE	
Critères d'inclusion	Identiques à ceux de l'étude ORAL SCAN
Traitements	Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 1 an soit le tofacitinib 5 mg x2/j soit le tofacitinib 10 mg x2/j , 40 mg d'adalimumab SC ou le placebo. A partir du 3 ^{ème} mois, les patients sous placebo pouvaient recevoir un traitement de secours par tofacitinib 5 ou 10 mg en cas de non réponse. A 6 mois, tous les patients encore sous placebo ont été traités par tofacitinib 5 ou 10 mg. Tous les patients ont poursuivi leur traitement antérieur par méthotrexate
Critères principaux de jugement	3 co-critères de jugement principaux : <ol style="list-style-type: none"> Réponse ACR 20 à 6 mois Variation de l'HAQ-DI à 6 mois (une variation de -0,22 était considérée comme cliniquement significative) Rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 6 mois
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Réponse ACR 20, 50 et 70, rémission (DAS 28 < 2,6) ou faible activité (DAS 28 ≤ 3,2) HAQ-DI, NAD et/ou NAG, évaluation globale de la PR par le patient et par le médecin EVA, qualité de vie (SF 36, FACIT (fatigue), le sommeil (MOS-Sleep) et EQ- 5D).
Calcul de l'effectif	700 patients ont été jugés nécessaires pour avec une puissance de 90% détecter une différence <ul style="list-style-type: none"> de réponse d'au moins 20% (avec une réponse sous placebo de 30%) sur l'ACR 20, d'au moins 0,3 sous l'hypothèse d'un écart-type de 0,75 sur l'HAQ-DI. Cet effectif permettait d'avoir une puissance d'environ 94% pour une différence d'au moins 15% (avec une réponse sous placebo de 10%) sur le DAS28-4(VS) < 2,6.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse a été réalisée en Full Analysis Set. Pour les comparaisons du tofacitinib au placebo : analyse hiérarchique séquentielle selon l'ordre suivant : <ol style="list-style-type: none"> ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6 La dose de 10 mg était testée en premier. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 en bilatéral et 0,025 en unilatéral. Les comparaisons du tofacitinib à l'adalimumab étaient des analyses exploratoires (elles ne faisaient pas partie de la séquence hiérarchique et n'ont pas été intégrées dans le calcul du nombre de sujets nécessaires. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été effectué pour les critères secondaires.

➤ **Répartition des patients**

Sur les 717 patients randomisés, 556 patients (77,5%) ont terminé les 12 mois de l'étude.

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. La majorité des patients (81,7%) était des femmes. L'âge moyen était de 52,9 ans, la durée moyenne de la maladie variait de 6,9 à 9 ans. La totalité des patients (100%) avait été antérieurement traitée par MTX. Concernant les autres traitements antérieurs en dehors du MTX, 55,4% des patients avaient été traités par des csDMARD autres que le MTX 7,1% par anti-TNF et 2,1% par un autre bDMARD.

➤ **Résultats**

A 6 mois, la réponse ACR 20 (co-critère de jugement principal) dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x2/j en association au MTX a été supérieure à celle du groupe placebo + MTX.

La supériorité de la posologie de 10 mg et de 5 mg au placebo a aussi été démontrée sur les deux autres co-critères principaux de jugement (HAQ-DI et rémission DAS 28) évalués selon l'ordre hiérarchique préétabli.

Tableau 5. Résultats d'efficacité sur les critères principaux de jugement hiérarchisés (population FAS, NRI) -étude ORAL STANDARD

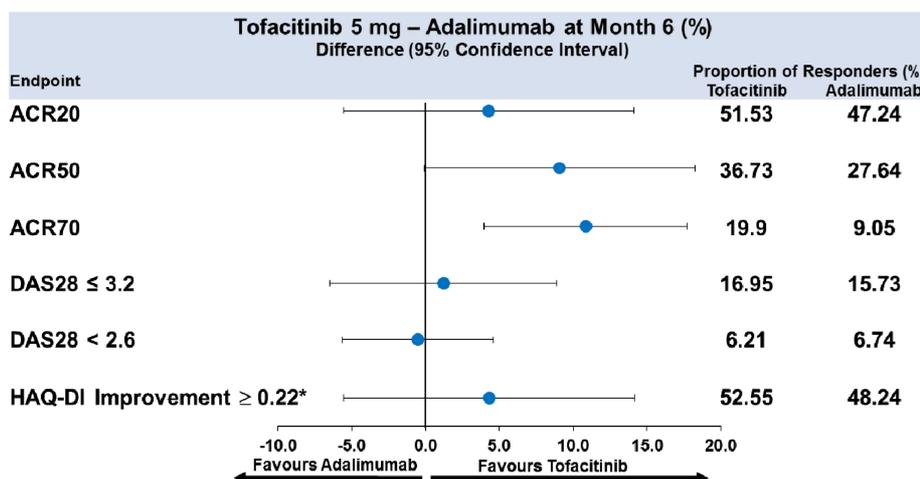
Critères évalués selon un ordre hiérarchique	placebo	Tofacitinib 5 mg x2/j = AMM	Tofacitinib 10 mg x2/j	Adalimumab
Critère de jugement principal ACR 20 à 6 mois n/N (%) Différence versus placebo (IC 95%) p	30/106 (28,3)	101/196 (51,53) 23,22 (12,16 ; 34,29) p<0,0001	103/196 (52,55) 24,24 (13,18 ; 35,31) p<0,0001	94/199 (47,24) 18,93 (7,90-29,96) p=0,0007
Variation HAQ-DI à 3 mois Différence versus placebo (IC 95%) p	-0,24	-0,55 -0,31 (-0,43 ; -0,19) p<0,0001	-0,61 -0,38 (-0,50 ; -0,25) p<0,0001	-0,49 -0,25 (-0,37 ; -0,13) p<0,0001
Rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 6 mois n/N (%) Différence versus placebo (IC 95%) p	1/92 (1,09)	11/177 (6,21) 5,12 (0,98 ; 9,26) p=0,0151	22/176 (12,5) 11,41 (6,08 ; 16,73) p<0,0001	12/178 (6,74) 5,65 (1,40 ; 9,90) p=0,0091

Les différences observées entre le tofacitinib 5 mg et le placebo sur l'ACR 20 et l'HAQ-DI ont été conformes aux différences minimales attendues en particulier celle sur l'HAQ-DI a été supérieure à la variation de -0,22 considérée comme cliniquement pertinente. Cependant, la différence observée sur la rémission (5 points) a été inférieure à celle attendue de 15 points.

Les résultats sur les critères secondaires sont de nature exploratoire car aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué dans cette étude.

Concernant les comparaisons du tofacitinib à l'adalimumab, l'étude n'avait pas été conçue d'un point de vue méthodologique et n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour comparer le tofacitinib à l'adalimumab, en conséquence elle ne permet pas de conclure sur la différence entre adalimumab et le tofacitinib 5 mg (posologie AMM), cf. figure 1.

Figure 1. Efficacité de tofacitinib 5 mg versus adalimumab (FAS, NRI)



Note : Selon les auteurs de la publication de l'étude une approche formelle de non-infériorité avait été considérée comme prématurée en raison du peu de données disponibles sur l'efficacité du tofacitinib au moment de la réalisation de cette étude (en 2009) et notamment des discussions sur le choix de la borne de non infériorité adéquate et le choix des multiples critères de jugement.

8.1.4 Etude ORAL-SOLO (échec d'au moins un DMARD conventionnel ou biologique, tofacitinib en monothérapie versus placebo, poursuite de l'antimalarique autorisé)

Etude ORAL SOLO	
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée en double-aveugle
Objectif principal	Comparer l'efficacité et la tolérance de tofacitinib 5 mg et 10 mg, deux fois par jour, en monothérapie , versus placebo
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> PR active selon les mêmes critères que dans les études précédentes Réponse inadéquate (manque d'efficacité ou intolérance) à au moins un traitement de fond par DMARD (conventionnel ou biologique)
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Tofacitinib 10 mg deux fois par jour. Placebo <p>Traitement de secours pour les patients du groupe placebo à partir du 3^{ème} mois par tofacitinib 5 mg ou 10 mg.</p> <p>Poursuite du DMARD antimalarique autorisé au cours de l'étude.</p>
Critères principaux de jugement	3 co-critères de jugement principaux : <ol style="list-style-type: none"> Réponse ACR 20 à 3 mois Variation moyenne de l'HAQ-DI entre l'inclusion et 3 mois Rémission DAS28-4(VS) < 2,6 à 3 mois.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ACR 20, 50 et 70, HAQ-DI. DAS28-4 (VS) < 2,6 et un DAS28-3 (VS) ≤ 3,2. Nombre d'articulations douloureuses et/ou gonflées. L'évaluation globale de la PR par le patient et par le médecin, EVA, qualité de vie. évaluée par SF 36, FACIT (fatigue), MOS-sleep scale, EQ-5D.
Calcul de l'effectif	Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été basé sur les hypothèses suivantes : pour l'analyse de l'ACR 20, une différence d'au moins 20% et une puissance prévue supérieure à 90%. Pour le HAQ-DI, une différence au moins égale à 0,3 et une puissance à 90%. Pour l'analyse du DAS28-4(VS) < 2,6, une différence d'au moins 15% et une puissance supérieure à 90%.
Méthode d'analyse des résultats	Approche séquentielle hiérarchique pour les 3 critères principaux de jugement dans l'ordre ACR 20, HAQ-DI et DAS28 et pour chacune des deux doses de traitement (10 mg en 1 ^{er}). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 en bilatéral et 0,025 en unilatéral. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été effectué pour les critères secondaires.

➤ Répartition des patients

Sur les 611 patients randomisés, 610 ont reçu au moins une dose de traitement.

La proportion de patients randomisés et traités qui ont terminé les 6 mois de l'étude a été de 91%.

➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 51,8 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR comprise entre 7,3 et 8,6 années. Tous les patients avait été antérieurement traitée par DMARD : 84,9% par du méthotrexate, 66,4% par des DMARD conventionnels autres que du méthotrexate, 16,2% par des anti-TNF et 7% des bDMARD autre que les anti-TNF.

Les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement antérieur par DMARD antimalariques à dose stable au moins 8 semaines avant l'inclusion dans l'étude : **16,6% ont reçu de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine au cours de l'étude.** Les autres DMARD n'étaient pas autorisés.

➤ Résultats

A 3 mois, la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x2/j a été supérieure à celle du groupe placebo. La supériorité de la posologie de 10 mg et de 5 mg par rapport au placebo a aussi été démontrée sur la capacité fonctionnelle (HAQ-DI, co-critère principal de jugement). En revanche, aucune différence n'a été démontrée sur la rémission DAS 28 (co-critère principal de jugement).

Tableau 6. Résultats sur les critères principaux de jugement hiérarchisés (population FAS, NRI), étude ORAL SOLO

Critères évalués selon un ordre hiérarchique	placebo	Tofacitinib 5 mg x2/j = AMM	Tofacitinib 10 mg x2/j
Critère de jugement principal ACR 20 à 3 mois n/N (%) Différence versus placebo (IC 95%) p	32/120 (26,27)	144/241 (59,75) 33,08 (23,04 ; 43,13) <0,0001	159/242(65,70) 39,04 (29,12 ; 48,95) <0,0001
Δ HAQ-DI à 3 mois Différence versus placebo (IC 95%) p	-0,19	-0,50 -0,31 (-0,43;-0,20) p<0,0001	-0,57 -0,38 (-0,50;-0,27) p<0,0001
Rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 6 mois n/N (%) Différence versus placebo (IC 95%) p	5/114 (4,39)	13/232 (5,60) 1,22 [-3,57; 6] NS	20/229 (8,73) 4,35 [-0,90; 9,59] NS

Compte tenu du résultat négatif sur le troisième co-critère principal de jugement, les résultats suivants notamment concernant les critères secondaires de jugement sont de nature purement exploratoire.

Note : les différences observées sur l'ACR 20 et l'HAQ-DI ont été conformes à celles attendues.

8.1.5 Etude ORAL-SYNC (échec d'au moins un DMARD conventionnel ou biologique, tofacitinib en association aux csDMARD versus placebo + csDMARD)

Etude ORAL SYNC	
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée en double aveugle.
Objectif principal	Comparer le tofacitinib (5 mg et 10 mg) au placebo en association à un csDMARD.
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> PR active selon les mêmes critères que dans les études précédentes (sauf le nombre d'articulations douloureuses et gonflées égal à au moins 4 au lieu de 6 dans les autres études). Réponse inadéquate (manque d'efficacité ou intolérance) à au moins un traitement de fond par DMARD (conventionnel ou biologique) Poursuite du traitement avec au moins csDMARD à dose stable.
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Tofacitinib 10 mg deux fois par jour. Placebo Traitement de secours pour les patients du groupe placebo à partir du 3 ^{ème} mois par tofacitinib 5 mg ou 10 mg. <ul style="list-style-type: none"> Poursuite du csDMARD autorisé au cours de l'étude.
Critères de jugement principaux	3 co-critères de jugement principaux : <ul style="list-style-type: none"> ACR 20 à 6 mois. HAQ-DI à 3 mois. DAS28-4(VS) < 2,6 à 6 mois.

Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • ACR 20, 50 et 70. • HAQ-DI. • DAS28-4 (VS) < 2.6, DAS28-4 (VS) ≤ 3,2. • Nombre d'articulations douloureuses ou gonflées. • Evaluation globale de la PR par le patient et par le médecin, EVA, qualité de vie évaluée par SF 36, FACIT (fatigue), MOS-sleep scale, EQ-5D.
Calcul de l'effectif	La taille de l'échantillon a été déterminée selon les hypothèses suivantes : pour l'analyse de l'ACR 20, une différence d'au moins 20% et une puissance prévue supérieure à 90%. Pour le HAQ-DI, une différence au moins égale à 0,3 et une puissance à 90%. Pour l'analyse du DAS28-4(VS) < 2,6, une différence d'au moins 15% et une puissance supérieure à 90%.
Méthode d'analyse des résultats	Approche séquentielle hiérarchique pour les 3 critères principaux de jugement dans l'ordre ACR 20, HAQ-DI et DAS28 et pour chacune des deux doses de traitement (10 mg en 1 ^{er}). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 en bilatéral et 0,025 en unilatéral. Aucun ajustement n'a été effectué pour les critères secondaires.

➤ Répartition des patients

Sur les 795 patients randomisés, 792 ont reçu au moins une dose de traitement et 651 patients (82,2%) ont terminé l'étude.

➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 52,3 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR variait de 8,1 à 10,2 ans. La majorité des patients (99,8%) avait été antérieurement traitée par csDMARD dont 84,3% par du MTX. Seuls 6,6% des patients avaient déjà été traités par anti-TNF et 2,9% par bDMARD autre qu'un anti-TNF.

Au cours de l'étude 62,5 à 73,4% des patients ont continué à recevoir un csDMARD et 25,3 à 37,5% ont reçu 2 ou plus csDMARD. Le MTX était le csDMARD le plus fréquemment utilisé (79%).

➤ Résultats

A 6 mois, la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x2/j a été supérieure à celle du groupe placebo. La supériorité de la posologie de 10 mg et de 5 mg au placebo a aussi été démontrée sur la capacité fonctionnelle (HAQ-DI, co-critère principal de jugement) et la rémission DAS 28 (co-critère principal de jugement).

Tableau 7. Résultats sur les critères principaux de jugement hiérarchisés (population FAS, NRI), étude ORAL SYNC

Critères évalués selon un ordre hiérarchique	placebo	Tofacitinib 5 mg x2/j = AMM	Tofacitinib 10 mg x2/j
Critère de jugement principal			
ACR 20 à 6 mois N (%)	49/157 (31,21)	164/311 (52,73)	180/309 (58,25)
Différence versus placebo		21,52 (12,39 ; 30,65)	27,04 (17,94 ; 36,13)
p		p<0,0001	p<0,0001
Δ HAQ-DI à 3 mois	-0,21	-0,46	-0,56
Différence versus placebo		-0,26 (-0,35 ; -0,16)	-0,35 (-0,44 ; -0,26)
p		p<0,0001	p<0,0001
Rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 6 mois	4/148 (2,70)	24/263 (9,13)	36/270 (13,33)
Différence versus placebo		6,42 (2,07 ; 10,77)	10,63 (5,80 ; 15,45)
p		0,0038	p<0,0001

Note : la différence observée entre le tofacitinib 5 mg et le placebo sur l'ACR 20 et l'HAQ-DI²³ ont été globalement conformes à celles minimales attendues. Celle sur la rémission de 6 points a été inférieure à celle attendue de 15 points.

²³ Différence de 0,26 points versus 0,3 points minimum attendus

Les résultats sur les critères secondaires sont de nature exploratoire car aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué dans cette étude.

8.1.6 Etude ORAL STEP (échec d'au moins un anti-TNF, tofacitinib en association au MTX versus placebo + MTX)

Etude ORAL STEP	
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, en double-aveugle.
Objectif principal	Comparer le tofacitinib (5 mg et 10 mg), en association à du méthotrexate versus placebo
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> PR active selon les mêmes critères que dans les études précédentes (sauf le nombre d'articulations douloureuses et gonflées égal à au moins 4 au lieu de 6 dans les autres études). Réponse inadéquate ou patients intolérants à un ou plusieurs anti-TNF approuvés. Traitement par MTX de manière continue depuis au moins 4 mois avant de recevoir une première dose de l'étude.
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Tofacitinib 10 mg deux fois par jour. Placebo Traitement de secours pour les patients du groupe placebo à partir du 3 ^{ème} mois par tofacitinib 5 mg ou 10 mg. Association au MTX Poursuite du DMARD antimalarique autorisée
Critères principaux de jugement	3 co-critères de jugement principaux évalués à 3 mois : <ol style="list-style-type: none"> Réponse ACR 20 HAQ-DI Proportion de patients atteignant un DAS28-4 (VS) < 2,6.
Parmi les critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> ACR 20, ACR 50, ACR 70, HAQ-DI, DAS28-4 (VS) < 2,6 et DAS28-4 (VS) ≤ 3,2 Nombre d'articulations douloureuses ou gonflées Evaluation globale de la PR par le patient et par le médecin, EVA Qualité de vie évaluée par SF 36, FACIT (fatigue), MOS-sleep scale, EQ-5D.
Calcul de l'effectif	396 patients ont été jugés nécessaires sur la base des hypothèses suivantes : pour l'analyse de l'ACR 20, une différence d'au moins 20% et une puissance prévue supérieure à 90%. Pour l'HAQ-DI, une différence au moins égale à 0,3 et une puissance à 90%. Pour l'analyse du DAS28-4(VS) < 2,6, une différence d'au moins 15% et une puissance supérieure à 90%.
Méthode d'analyse des résultats	Approche séquentielle pour les 3 critères principaux et pour chacune des 2 doses de traitement, la comparaison avec le placebo a été réalisée au seuil de significativité de 5% en bilatéral et de 2,5% en unilatéral.

➤ **Répartition des patients**

Sur les 399 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement étudié, 311 (77,9%) ont terminé l'étude.

➤ **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 55 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR variait de 11,2 à 13 ans. La totalité des patients (100%) avait été antérieurement traitée par du MTX, 30,8% avaient été traités par un autre csDMARD, 99,2% par anti-TNF (64% par un anti-TNF, 26% par 2 anti-TNF et 8% par au moins 3 anti-TNF) et 11,5% par un bDMARD autre qu'un anti-TNF. La principale raison d'arrêt de l'anti-TNF était le manque d'efficacité (65,2%).

Au cours de l'étude tous les patients ont continué à recevoir du MTX et 24 patients²⁴ ont continué leur antimalarique.

²⁴ Source : Table 14.4.2.5.1 du CSR

➤ Résultats

A 3 mois, la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x 2/j a été supérieure à celle du groupe placebo. La supériorité de la posologie de 10 mg et de 5 mg au placebo a aussi été démontrée sur la capacité fonctionnelle (HAQ-DI, co-critère principal de jugement). Cependant, la supériorité du tofacitinib 5 mg au placebo en termes de rémission DAS 28 (co-critère principal de jugement) n'a pas été démontrée (l'intervalle de confiance de la différence inclut 0).

Tableau 8. Résultats sur les critères principaux de jugement hiérarchisés (population FAS, NRI), étude ORAL STEP

Critères évalués selon un ordre hiérarchique	placebo	Tofacitinib 5 mg x2/j = AMM	Tofacitinib 10 mg x2/j
Critère de jugement principal ACR 20 à 3 mois n/N (%) Différence versus placebo (IC 95%) p	32/131 (24,43)	55/132 (41,67) 17,23 (6,06 ; 28,41) <0,0024	64/133(48,12) 23,69 (12,45 ; 34,92) p<0,0001
Δ HAQ-DI à 3 mois Différence versus placebo (IC 95%)	-0,18	-0,43 -0,25 (-0,36 ; -0,15) p<0,0001	-0,46 -0,28 (-0,38 ; -0,17) p<0,0001
Rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 3 mois n/N Différence versus placebo (IC 95%) p	2/120 (1,67)	8/119 (6,72) 5,05 (0,00 ; 10,10) 0,0496	11/125 (8,80) 7,13 (1,66 ; 12,60) 0,0105

Note : les différences observées entre le tofacitinib 5mg et le placebo ont été inférieures aux différences minimales attendues en termes de réponse ACR 20 (20 points) et de DAS-28 (15 points). La différence sur l'HAQ-DI a été conforme à celle attendue.

Les résultats sur les critères secondaires sont de nature exploratoire car aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué dans cette étude.

8.1.7 Etude ORAL-STRATEGY (échec du MTX, tofacitinib en monothérapie et en association au MTX versus adalimumab en association au MTX)

Etude Oral STRATEGY	
Type de l'étude	Etude de non-infériorité , randomisée en double-aveugle.
Objectifs principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Comparer le tofacitinib 5 mg en association à du méthotrexate à l'adalimumab + MTX • Comparer le tofacitinib 5 mg en monothérapie au tofacitinib + MTX
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • PR active • Réponse inadéquate au MTX (manque d'efficacité ou intolérance). • Traitement par MTX de manière continue depuis au moins 4 mois avant de recevoir une première dose de l'étude.
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie par voie orale. • Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en association au MTX par voie orale. • Adalimumab 40 mg SC en association au MTX par voie orale.
Critère principal de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse ACR 50 à 6 mois
Parmi les critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • DAS 28 VS/CRP, SDAI, CDAI à 6 mois • rémission à 6 mois selon le DAS28 VS/CRP (<2,6), le CDAI (≤2,8), le SDAI (≤3,3) et le critère booléen ACR / EULAR. • pourcentage de patients en faible activité de la maladie à 6 mois définie selon critères : DAS 28 VS/CRP (≤3,2), CDAI (≤10) et SDAI (≤11). • réponse ACR 20 et 70 à 6 mois • variation HAQ-DI à 6 mois • qualité de vie évaluée par les questionnaires SF 36, FACIT (fatigue) et EQ-5D à 6 mois

Calcul de l'effectif	Sur la base d'un taux attendu de réponse ACR 50 de 35% pour chaque traitement, il a été estimé que 360 patients devaient être recrutés par groupe de traitement pour atteindre une puissance de 90% pour démontrer la non-infériorité.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Trois analyses principales de non-infériorité indépendantes (tofa+MTX vs ada+MTX, tofa vs ada+MTX et tofa vs tofa+MTX) ont porté sur la population full analysis set (FAS) c'est-à-dire sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Une analyse <i>per protocole</i> de sensibilité a été effectuée.</p> <p>La borne de non-infériorité a été fixée à 13% sur la base de données historiques comparant adalimumab + MTX versus placebo + MTX, ceci permettait de conserver environ 50% de l'effet de l'ada+MTX. Une méthode de bonferroni a été utilisée, compte tenu des comparaisons multiples, afin de de fixer le seuil de non-infériorité à 0,0166 : la non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 98,34% de la différence entre les traitements était supérieure à -13%. Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité pouvait être retenue si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 98,34% de la différence entre les traitements était supérieure à 0%.</p> <p>Les analyses des critères secondaires et autres critères d'efficacité n'ont fait l'objet d'aucun ajustement pour multiplicité.</p>

➤ Répartition des patients

Sur les 1152 patients randomisés, 1146 ont reçu au moins une dose de traitement, 930 (80,7%) ont terminé l'étude.

➤ Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les groupes. L'âge moyen était de 50,1 ans et la durée moyenne de diagnostic de la PR variait de 7,5 à 8,4 ans. Tous les patients avaient été antérieurement traités par MTX, 31 à 37% avaient reçu un csDMARD autre que le MTX, 4-5% un bDMARD autre qu'un anti-TNF, 4-7% un anti-TNF.

➤ Résultats

Selon les résultats de l'analyse FAS (analyse principale), la non-infériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour en association au MTX a été démontrée par rapport à l'adalimumab 40 mg en association au MTX. La différence entre les taux ACR 50 à 6 mois a été de 2,23% (IC 98,34% : -6,40 ; 10,86, p <0,0001). Toutefois, la non-infériorité du tofacitinib 5 mg en monothérapie n'a pas été démontrée par rapport au tofacitinib 5 mg en association au MTX ni par rapport à l'adalimumab 40 mg + MTX. Les résultats de l'analyse PP ont été cohérents avec ceux de l'analyse FAS (différence de 4 [IC 98,34% - 6 ; 13].

La supériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour en association au MTX par rapport à l'adalimumab 40 mg + MTX ni à aucun autre groupe de traitement n'a été démontrée.

Tableau 9. Résultats sur le critère principal de jugement (population FAS, NRI), étude ORAL STRATEGY

	Tofacitinib 5 mg 2x/jour	Tofacitinib 5 mg x2/j +MTX	Adalimumab 40 mg + MTX
Taux de réponse ACR50 à 6 mois n/N (%)	147/384 (38,28)	173/376 (46,01)	169/386 (43,78)

Tableau 10. Différences sur le taux de réponse ACR 50 à 6 mois (FAS, LOCF/NRI)

Comparaison	Différence, taux de réponse (% IC à 98,34%)	Supériorité p	Non-Infériorité p
Tofacitinib 5 mg monothérapie vs. Tofacitinib 5 mg + MTX	-7,73 (-16,29 ; 0,83)	NS	NS
Tofacitinib 5 mg + MTX vs. Adalimumab 40 mg + MTX	2,23 (-6,40 ; 10,86)	NS	<0,0001
Tofacitinib 5 mg monothérapie vs. Adalimumab 40 mg + MTX	-5,50 (-13,98 ; 2,98)	NS	NS

Les résultats sur les critères secondaires sont de nature exploratoire car aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué dans cette étude.

08.2 Tolérance

Note : pour mémoire l'EMA avait refusé en 2013 l'AMM à cette spécialité en raison de préoccupations et d'incertitudes en termes de tolérance relatives à la fréquence des EI graves incluant les infections, les cancers, lymphomes, les perforations gastro-intestinales. Elle a considéré que les données complémentaires fournies par le laboratoire en 2016 permettaient de mieux caractériser le profil de tolérance du tofacitinib.

8.2.1 Données issues des études cliniques^{25,26} et du RCP

Les données de tolérance ont porté sur un total de 6 194 patients atteints d'une PR qui ont reçu au moins une dose de tofacitinib. La durée moyenne du suivi a été estimée à 3,13 ans (durée maximale d'exposition de 8 ans).

Au cours des 6 études contrôlées versus placebo, la proportion de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) à 3 mois a été de 51,4% avec le tofacitinib 5 mg, 54,8% avec le tofacitinib 10 mg et 51,8% avec le placebo.

Dans l'étude de non infériorité d'une durée de 1 an, ayant comparé le tofacitinib à l'adalimumab (ORAL STRATEGY), 58,9% des patients traités par tofacitinib 5 mg, 61,4% par tofacitinib 5 mg+MTX et 65,5% par adalimumab+MTX ont rapporté au moins un EI.

Au cours de l'étude ORAL START d'une durée de 2 ans ayant comparé le tofacitinib au méthotrexate, 10,5% des patients traités par tofacitinib 5 mg, 10,6% par tofacitinib 10 mg et 11,8% par MTX ont rapporté au moins un EI.

Les EI les plus fréquents ont été les infections (fréquence de 10,2% avec le tofacitinib 5 mg, 9,5% avec le tofacitinib 10 mg et 9,8% avec le placebo) et les troubles gastro-intestinaux (9,1% avec le tofacitinib 5 mg, 9,4% avec le tofacitinib 10 mg et 8% avec le placebo).

Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures et les rhinopharyngites.

Décès :

Au cours des études contrôlées randomisées, 26/6194 patients sont décédés (dont 3 traités par adalimumab). Au cours du suivi d'extension long terme, 71 patients sont décédés (39 sous tofacitinib 5 mg, 32 sous tofacitinib 10 mg). Les raisons les plus fréquemment rapportées ont été les infections, les tumeurs malignes et les événements cardiovasculaires.

EI graves :

Les infections graves

Les EI graves les plus fréquents étaient des infections graves :

- incidence de 2,7 pour 100 patients-années avec le tofacitinib 5 et 10 mg confondus versus 2,10 avec le placebo dans les études randomisées à 2 ans,
- incidence de 5,26 pour 100 patients-années avec le tofacitinib 5 mg versus 1,68 avec l'adalimumab,
- incidence de 1,82 pour 100 patients-années avec le tofacitinib 5 mg versus 1,87 avec le MTX,
- incidence globale des infections graves avec le tofacitinib (toutes doses confondues et toutes études confondues) a été estimée à 2,74 pour 100 patients-années.

²⁵ Wollenhaupt J et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus Kinase Inhibitor for the treatment of Rheumatoid Arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol 2014;41:837-852.

²⁶ Cohen SB et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis 2017; 76(7):1253-62

Les infections graves les plus fréquentes ont été les pneumonies, les infections à *Herpes zoster*, les infections urinaires et les cellulites. Vingt-six patients traités par le tofacitinib sont décédés à la suite d'une infection grave (principalement la pneumonie 66,7% des décès).

Des infections à *Herpes zoster* ont été rapportées chez les patients traités par tofacitinib :

- incidence de 3,43 pour 100 patients-années avec le tofacitinib 5 mg versus 2,11 avec le placebo dans les études randomisées à 2 ans,
- incidence de 3,52 pour 100 patients-années avec le tofacitinib 5 mg versus 2,81 avec l'adalimumab,
- incidence de 2,16 pour 100 patients-années avec le tofacitinib 5 mg versus 0,76 avec le MTX,
- l'incidence globale des infections graves avec le tofacitinib toutes doses confondues a été estimée à 3,91 pour 100 patients-années.

Au total, 53/703 cas ont été considérés comme graves et 73/703 cas ont conduit à un arrêt du traitement.

Concernant les infections opportunistes, leur incidence a été de 0,11 sur 100 patients-année avec le tofacitinib 5 mg, 0,31 sur 100 patients-année avec le tofacitinib 10 mg au cours de l'étude randomisée à 2 ans versus 0 avec le placebo. L'incidence globale avec le tofacitinib (toutes doses confondues et toutes études confondues) a été estimée à 0,32 pour 100 patients-années

Aucun patient traité par tofacitinib 5 mg ou placebo au cours des études randomisées n'a rapporté d'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Seuls certains patients traités par tofacitinib 10 mg ont eu une infection à *Mycobacterium tuberculosis* avec un taux d'incidence pour 100 patients-année à 0,46 (IC 95% 0,21 ; 0,88).

Tumeurs malignes

L'incidence des tumeurs malignes (0,66 pour 100 patients-année (0,34 ; 1,15) avec tofacitinib 5 mg, 0,72 (0,39 ; 1,20) avec 10 mg et 0 avec le placebo) dans la population étudiée a été cohérente à celle observée dans la population atteinte de PR. Au total, 107 tumeurs malignes (hors cancers de la peau non-mélanome) ont été rapportées. Les plus fréquentes ont été les cancers du poumon (n=24 ; 20 étaient fumeurs ou anciennement fumeurs), les cancers du sein (n=19), les lymphomes (n=10) et les cancers gastriques (n=6). Un cancer de la peau non-mélanome a été rapporté chez 83 patients (1,4%). L'incidence de ces cancers a été jugée par l'EMA cohérente avec celle rapportée avec les autres traitements de la PR.

Un lymphome a été rapporté chez 19 patients soit une incidence à 0,10 (IC 95% ; 0,06 à 0,15). Cette incidence a été jugée similaire à celle des autres bDMARD.

Augmentation des taux de HDL et de LDL

Une augmentation des taux de HDL et LDL a été observée dès le premier mois de traitement et sont restées stables par la suite :

- Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 15% avec le tofacitinib 5 mg et 20% avec le 10 mg à 1 an, et de 16 % avec le tofacitinib 5 mg et de 19% avec le tofacitinib 10 mg à 2 ans.
- Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 17% avec le tofacitinib 5 mg et de 18% avec le tofacitinib 10 mg à 1 an, de 19% avec le tofacitinib 5 mg et de 20% avec le tofacitinib 10 mg à 2 ans.

Ces élévations ont été réversibles après arrêt du traitement et ont été sensibles aux statines.

El cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires majeurs ont entraîné le décès pour 10 patients traités par tofacitinib 5 mg et 9 patients traités par 10 mg. La plupart de ces patients avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

El gastro-intestinaux

Des cas de perforations gastro-intestinales ont été rapportés chez 22 patients traités de manière concomitante par AINS ou corticoïdes. Ces cas ont été jugés graves et ont entraîné l'arrêt du traitement.

Autres

Des élévations des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite normale supérieure ont été rapportées au cours des études cliniques chez 1,4% des patients traités par tofacitinib toutes doses confondues en monothérapie et 1,8% en association au MTX. Une stéatose hépatique a été rapportée chez moins de 1% des patients au cours des études cliniques et moins de 2% au cours des phases d'extension.

Le traitement par tofacitinib a été associé à une diminution rapide et dose dépendante du nombre absolu de neutrophiles et était réversible par arrêt du traitement.

Au sein de l'ensemble des patients suivis (6 194), 69 (1,1%) patients traités par tofacitinib ont eu une lymphopénie inférieure à 500 cellules/mm³ mais la plupart d'entre-eux avaient une lymphopénie (<1500 cellules/mm³) avant le début du traitement par tofacitinib.

Au cours de la phase d'extension, il a été observé une diminution médiane du nombre de lymphocytes d'environ 25%, qui s'est stabilisée à 48 mois après le début du traitement et a été réversible à l'arrêt du traitement. Des taux de lymphocytes inférieurs à 700 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves.

Une augmentation des taux de créatine phosphokinase supérieure à trois fois la limite normale a été rapportée chez 2,5% des patients traités par tofacitinib 5 mg, 5% par tofacitinib 10 mg.

8.2.2 Données post-commercialisation issues des registres japonais et américain (registre CORRONA)

En 2013, suite à la mise sur le marché de XELJANZ aux Etats-Unis, une surveillance des patients exposés à tofacitinib depuis novembre 2012 (AMM FDA), utilisant le registre américain Corrona été mis en place. Au 31 aout 2016, 1 189 patients atteints d'une PR et recevant du tofacitinib ont été inclus. Au moins une visite de suivi de renseignée a été retrouvée pour 970 (81,6%) patients. Au total, 142 événements indésirables ont été observés, sans signal particulier de tolérance mise en évidence comparativement aux autres DMARD.

Tableau 11. Incidence des événements indésirables (EI) observés dans le registre Corrona par 100 patients-années (tofacitinib et traitements de comparaison ; données au 31 aout 2016).

Événement	XELJANZ (tofacitinib) Total PA : 1 026 Incidence (IC 95%), n	bDMARD Total PA : 5 433 Incidence (IC 95%), n	csDMARD Total PA : 1 333 Incidence (IC 95%), n
Infections graves	3,29 (2,26 ; 4,61), 33	3,20 (2,73 ; 3,72), 170	2,36 (1,60 ; 3,35), 31
Herpes zoster			
Total	1,77 (1,05 ; 2,80), 18	0,87 (0,64 ; 1,16), 47	0,45 (0,17 ; 0,98), 6
Graves	0,00 (0,00 ; 0,36), 0	0,02 (0,00 ; 0,10), 1	0,00 (0,00 ; 0,28), 0
Non grave	1,77 (1,05 ; 2,80), 18	0,85 (0,62 ; 1,14), 46	0,45 (0,17 ; 0,98)
Tuberculose	0,00 (0,00 ; 0,36), 0	0,02 (0,00 ; 0,10), 1	0,08 (0,00 ; 0,42), 1
MACE (événements majeurs cardiovasculaires)	0,39 (0,11 ; 1,00), 4	0,91 (0,67 ; 1,20), 49	0,98 (0,52 ; 1,68), 13
Hypertension nécessitant une hospitalisation	0,10 (0,00 ; 0,54), 1	0,13 (0,05 ; 0,27), 7	0,08 (0,00 ; 0,42), 1
Revascularisation cardiaque	0,20 (0,02 ; 0,71), 2	0,41 (0,25 ; 0,62), 22	0,45 (0,17 ; 0,98), 6
Angor instable	0,10 (0,00 ; 0,54), 1	0,06 (0,01 ; 0,16), 3	0,00 (0,00 ; 0,28), 0
Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation	0,19 (0,02 ; 0,70), 2	0,26 f(0,14 ; 0,43), 14	0,38 (0,12 ; 0,88), 5
Autres événements cardiovasculaires	0,69 (0,28 ; 1,41), 7	1,15 (0,88 ; 1,47), 62	0,83 (0,41 ; 1,48), 11
Embolie pulmonaire	0,10 (0,00 ; 0,54), 1	0,20 (0,10 ; 0,36), 11	0,23 (0,05 ; 0,66), 3
Affection maligne (hors cancer de la peau non-mélanome)	0,76 (0,36 ; 1,39), 10	0,73 (0,54 ; 0,96), 50	0,94 (0,56 ; 1,46), 19
Cancer du sein	0,23 (0,05 ; 0,66), 3	0,23 (0,13 ; 0,38), 16	0,29 (0,11 ; 0,64), 6
Cancer de la peau (mélanome)	0,15 (0,02 ; 0,54), 2	0,13 (0,06 ; 0,25), 9	0,24 (0,08 ; 0,57), 5
Autres cancers	0,38 (0,12 ; 0,88), 5	0,22 (0,12 ; 0,36), 15	0,29 (0,11 ; 0,64), 6
Cancer de la peau (basocellulaire/spinocellulaire)	1,06 (0,58 ; 1,78), 14	1,10 (0,86 ; 1,38), 75	0,89 (0,53 ; 1,40), 18
Hémorragie nécessitant une hospitalisation	0,10 (0,00 ; 0,54), 1	0,17 (0,08 ; 0,31), 9	0,23 (0,05 ; 0,66), 3

Perforation gastro-intestinale	0,10 (0,00 ; 0,54), 1	0,02 (0,00 ; 0,10), 1	0,08 (0,00 ; 0,42), 1
Fracture	3,69 (2,60 ; 5,09), 37	2,43 (2,03 ; 2,88), 130	2,98 (2,12 ; 4,07), 39
Grossesse	0,19 (0,02 ; 0,70), 2	0,57 (0,39 ; 0,81), 31	0,60 (0,26 ; 1,18), 8
Décès	0,75 (0,36 ; 1,38), 10	0,63 (0,46 ; 0,85), 44	0,58 (0,30 ; 1,02), 12

Source : « PSUR tofacitinib May 2016 – Nov 2016 » ; PA = patient-année

Surveillance post-commercialisation japonaise

En mars 2013, l'obtention de l'AMM d'XELJANZ au Japon a été conditionnée à la surveillance de l'ensemble des patients traités par tofacitinib. L'objectif était d'évaluer l'incidence des événements indésirables. En août 2016, 4 109 patients exposés au tofacitinib étaient inclus dans le registre. Néanmoins, les données analysées n'ont porté que sur 2 102 patients. Au sein de cette population, 1 634 événements indésirables ont été enregistrés dont 383 graves. Aucun nouveau signal de tolérance de tofacitinib n'a été observé.

Tableau 12. Incidence des EI et des EI graves enregistrés dans le registre japonais de surveillance post-commercialisation (données jusqu'à août 2016)

	EI n (%)	EI graves N (%)
Nombre de patients	2 102	2 102
Nombre de patients ayant eu un EI (%)	921 (43,82)	244 (11,61)
Infections et infestations	384 (18,27)	114 (5,42)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)	26 (1,24)	25 (1,19)
Troubles hématologiques et du système lymphatique	49 (2,33)	12 (0,57)
Troubles du système immunitaire	2 (0,10)	0 (0,00)
Troubles endocriniens	1 (0,05)	0 (0,00)
Troubles métaboliques et nutritionnels	65 (3,09)	4 (0,19)
Troubles psychiatriques	8 (0,38)	1 (0,05)
Troubles du système nerveux	65 (3,09)	15 (0,71)
Troubles visuels	14 (0,67)	3 (0,14)
Troubles auditifs	7 (0,33)	0 (0,00)
Troubles cardiaques	9 (0,43)	6 (0,29)
Troubles vasculaires	37 (1,76)	7 (0,33)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	112 (5,33)	28 (1,33)
Troubles gastro-intestinaux	126 (5,99)	13 (0,62)
Troubles hépatobiliaires	69 (3,28)	10 (0,48)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	58 (2,76)	2 (0,10)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	72 (3,43)	20 (0,95)
Trouble du système rénal et urinaire	25 (1,19)	6 (0,29)
Anomalies biologiques	152 (7,23)	7 (0,33)

8.2.3 Plan de gestion des risques

Un suivi additionnel de pharmacovigilance est prévu dans le plan de gestion des risques, il intègre :

- une étude de tolérance (A3921133) versus anti-TNF dont les résultats sont attendus pour 2020, dont l'objectif est de poursuivre l'évaluation du risque carcinogène et cardiovasculaire ;
- une évaluation du risque d'infections et de diminution du taux de lymphocytes dans la phase d'extension ouverte des études pivots (étude A3921024)
- la participation à des registres européens et au registre américain (CORRONA) de surveillance des risques identifiés

Risques importants identifiés	Risques importants potentiels	Informations manquantes
Infection grave	Tumeur maligne	Impact sur les femmes enceintes et sur les fœtus
Réactivation du virus VZV	Risque cardiovasculaire	Utilisation durant l'allaitement
Diminution du nombre de neutrophiles et neutropénie	Perforation gastro-intestinale	Impact sur l'efficacité vaccinale et utilisation de vaccins vivants ou atténués

Diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie	Pneumopathie interstitielle	Utilisation au sein de la population pédiatrique
Diminution du nombre de globules rouges et anémie	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance hépatique légère, modère ou sévère
Elévation du taux de lipides et lipidémie	Immunosuppression (lorsque tofacitinib est administré en association à des DMARD biologiques et certains immunosuppresseurs)	Utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère
Cancer de la peau non-mélanome	Augmentation du risque d'apparition d'événement indésirable (lorsque tofacitinib est administré en association au MTX)	Utilisation sur des patients atteints d'une hépatite B ou d'une hépatite C
Elévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène	Infection primaire à la suite d'une vaccination	Utilisation sur des patients présentant un taux de transaminases élevé
	Augmentation de l'exposition à tofacitinib lorsque l'administration est associée à un inhibiteur du CYP3A4 et/ou CYP2C19	Utilisation sur des patients présentant une tumeur maligne
	Utilisation hors-AMM (notamment l'arthrite juvénile idiopathique)	
	Augmentation de l'incidence et de la sévérité des événements indésirables chez le sujet âgé	

8.2.4 Autre information

Un signal relatif à un risque d'angioedème avec le tofacitinib est en cours d'analyse par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)²⁷.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité d'un traitement oral par tofacitinib à la posologie de 5 mg (seule posologie validée par l'AMM) ou 10 mg deux fois par jour en monothérapie ou en association à un autre traitement de fond (DMARD) dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez des patients adultes, a été évaluée dans sept études cliniques. Ces études étaient contrôlées, randomisées en double aveugle. Plusieurs co-critères principaux de jugement de l'efficacité ont été analysés (réponse ACR 20, 50 ou 70, capacité fonctionnelle par le HAQ, la rémission par le DAS-28, l'inhibition des lésions structurales par le score radiologique mTSS) selon une approche hiérarchique afin de prendre en compte la multiplicité des analyses effectuées.

Plusieurs populations ont été étudiées : naïfs de méthotrexate ou échec d'un DMARD (2^{ème} ligne ou plus) ; l'AMM n'a retenu que la population en échec d'au moins un DMARD soit la 2^{ème} ligne ou plus. L'efficacité du tofacitinib a été évaluée à la fois en association à un DMARD classique (le MTX le plus fréquemment) et en monothérapie.

En association au méthotrexate ou à un autre traitement de fond classique, la supériorité du tofacitinib a été démontrée par rapport au placebo + méthotrexate ou autre traitement de fond classique dans 4 études en termes de :

- réponse ACR 20 à 6 mois dans les études ORAL SCAN (n = 797) chez des patients en échec du MTX.
- réponse ACR 20, HAQ-DI et de DAS28-4 (VS) < 2,6 dans l'étude ORAL SYNC (n = 795), chez des patients en échec à au moins un traitement de fond (classique ou biologique), dans l'étude ORAL STEP (n=399) chez des patients en échec à un anti-TNF et dans l'étude ORAL STANDARD (n =717) chez des patients en échec du MTX. L'étude ORAL STANDARD a comporté un groupe traitement actif (adalimumab) mais n'a pas été conçue pour comparer ces deux traitements.

²⁷ EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3-6 July 2017 PRAC meeting

En monothérapie, la supériorité du tofacitinib a été démontrée dans deux études :

- versus MTX dans l'étude ORAL START [n =956], chez des patients naïfs de MTX¹⁷ selon les critères d'inclusion dans l'étude, en termes de réponse ACR 70.
- versus placebo dans l'étude ORAL SOLO [n 611] réalisée chez des patients en échec d'au moins un DMARD (csDMARD ou bDMARD) en termes de réponse ACR 20 et HAQ-DI. Dans cette étude, une partie des patients (16%) a été traitée en association à un DMARD antimalarique dont la poursuite était autorisée au cours de l'étude.

L'inhibition de la progression radiographique a été évaluée comme co-critère principal de jugement de l'efficacité dans deux études : ORAL SCAN et ORAL START. Dans l'étude ORAL START (naïfs de MTX), la supériorité du tofacitinib 5 mg (posologie AMM) en monothérapie versus le MTX a été démontrée sur ce critère : différence de 0,7 [-1,0 ; -0,3] à 6 mois sur le mTSS. En revanche, dans l'étude ORAL SCAN (échec du MTX), la significativité n'a pas été atteinte pour le tofacitinib 5 mg versus placebo.

Dans l'étude d'intérêt car réalisée versus un comparateur pertinent : l'adalimumab (anti-TNF), ORAL STRATEGY chez des patients en échec du MTX, seule la non-infériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour en association au MTX par rapport à l'adalimumab 40 mg en association au MTX a été démontrée. La différence de taux ACR 50 à 6 mois (critère principal de jugement) a été de 2,23% (IC à 98,34% : -6,40; 10,86, p <0,0001). La supériorité n'a pas été démontrée. De plus, la non-infériorité du tofacitinib en monothérapie par rapport au tofacitinib en association au MTX n'a pas été démontrée.

Dans 5 études sur les 7 fournies, le choix de l'ACR 20 comme co-critère principal de jugement de l'efficacité peut être discuté car il représente un objectif très modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales) dans la mesure où l'objectif thérapeutique selon les recommandations en vigueur est l'obtention d'une rémission durable ou à défaut la faible activité de la maladie. Toutefois, d'autres critères principaux satisfaisants ont été évalués :

- l'efficacité du tofacitinib 5 mg pour la rémission clinique évaluée par le DAS 28-4 VS (co-critère principal de jugement pertinent) a été démontrée dans les études ORAL SYNC (échec DMARD) et ORAL STANDARD (échec du MTX) mais pas dans les études ORAL STEP (échec anti-TNF) et ORAL SOLO (échec DMARD) et
- l'inhibition de la progression radiographique évaluée comme autre co-critère principal de jugement pertinent dans deux études a été démontrée dans l'étude ORAL START (naïfs de MTX) mais pas dans l'étude ORAL SCAN (échec du MTX).

Dans l'étude de non-infériorité vers adalimumab, l'ACR 50 à 6 mois a été utilisé comme critère principal. Pour mémoire dans l'étude RA-BEAM ayant comparé l'autre anti-JAK à l'adalimumab (non-infériorité et supériorité démontrée), l'ACR 20 à 3 mois était le critère principal de jugement. Dans l'étude en monothérapie versus MTX (ORAL START, naïfs de MTX), l'ACR 70 à 6 mois a été utilisé comme critère de jugement principal.

On regrette l'absence d'ajustement sur les critères de jugement secondaires d'intérêt et donc leur caractère exploratoire dans les études.

L'absence de comparateur actif dans l'étude réalisée chez les patients en échec d'au moins un anti-TNF ne permet pas de situer le tofacitinib par rapport aux alternatives disponibles à ce stade de la stratégie à savoir un anti-TNF autre que celui utilisé en 2^{ème} ligne (après échec du MTX) et l'abatacept, le rituximab ou le tocilizumab.

A la date de réalisation de l'étude ORAL STEP, l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab disposaient d'une AMM en 3^{ème} ligne (échec d'un anti-TNF).

L'effet structural du tofacitinib n'a pas été évalué dans la population réfractaire à un anti-TNF.

Sur la base des données de tolérance disponibles, les EI les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec le tofacitinib ont été les infections incluant les infections des voies aériennes supérieures et le zona (risques importants identifiés). Les risques carcinogènes et cardiovasculaires sont des risques importants potentiels avec ce médicament. Sur la base des

données disponibles issues notamment de registres, l'EMA a considéré que l'incidence des lymphomes sous tofacitinib était comparable à celle sous traitements de fond biologiques.

Afin d'évaluer ces risques notamment le risque potentiel carcinogène et cardiovasculaire, une étude de tolérance sera mise en place dans le cadre du PGR.

Les données post-commercialisation au Japon et aux États-Unis n'ont pas révélé à ce jour de nouveau signal de tolérance. Il existe des incertitudes et des préoccupations sur la tolérance à long terme du tofacitinib en particulier concernant le risque carcinogène et cardiovasculaire.

Discussion de l'impact de santé publique

Compte tenu des données d'efficacité démontrant la non-infériorité du tofacitinib + MTX par rapport à l'adalimumab + MTX, XELJANZ est susceptible d'avoir un impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR du même ordre que celui de cet anti-TNF. Cependant, son impact devrait être limité, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux biothérapies de 3^{ème} intention,
- du faible recul en termes d'efficacité et de tolérance comparativement aux biothérapies disponibles,
- et surtout des inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.

Son mode d'administration par voie orale (deux fois par jour) pourrait avoir un impact favorable sur l'organisation du parcours de soins et permettre d'alléger les contraintes liées à l'injection pour les patients.

En conséquence, XELJANZ est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles.

08.4 Programme d'études

Une étude de tolérance est actuellement en cours dans le cadre du PGR afin d'évaluer les risques potentiels carcinogènes et cardiovasculaires du tofacitinib (cf. 8.2.3).

Des développements sont en cours ou à venir dans la rectocolite hémorragique et le rhumatisme psoriasique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Conformément à son libellé d'indication d'AMM, XELJANZ pourrait être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).

Cependant, la Commission, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action, et, d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille que comme OLUMIANT (baricitinib), XELJANZ soit utilisé, de préférence, en 3^{ème} intention ou plus (à savoir après l'échec d'une biothérapie).

La Commission considère que l'association au méthotrexate doit être privilégiée et que la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ La spécialité XELJANZ est un traitement de fond à visée symptomatique. Le tofacitinib a aussi démontré son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'une spécialité de 2^{ème} intention ou plus (échec d'un ou de plusieurs traitements de fond).

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité et de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde,
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles,
- de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR,
- de l'impact attendu sur l'organisation de soins (diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration de certaines biothérapies et du recours aux transports sanitaires),
- de la réponse au besoin médical identifié

XELJANZ est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XELJANZ est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la non-infériorité de XELJANZ (tofacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX,
- l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable,
- et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,

la Commission de la transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.

010.3 Population cible

Selon le libellé de son indication de l'AMM, la population cible de XELJANZ est représentée par les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. Cette population peut être approchée à partir de la population de patients en échec du méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Sarau²⁸), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAMTS sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France.

Selon cette source, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2015 de 226 640²⁹. Au cours des trois dernières années (2013, 2014 et 2015), une augmentation respective de 3,4%, 4,4% et 4,6% des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personne en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme d'environ 5% par an, le nombre de personne en ALD pour PR serait d'environ 237 972 en 2016 et 249 871 en 2017.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 284 000 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2017.

D'après avis d'experts et selon une étude³⁰ réalisée sur les données de l'EGB de 2009 et 2010, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18% des patients traités par MTX échappent au traitement (avis d'expert) soit au maximum 30 700 patients

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond et susceptible d'être traitée par XELJANZ en 2^{ème} intention est au maximum de 30 700 patients. Une partie de ces patients pourrait être traitée par XELJANZ en 3^{ème} intention ou plus.

Estimation

Sur ces bases, la population cible de XELJANZ peut être estimée au maximum à 30 700 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés à un traitement de 30 et 90 jours.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Pour les traitements d'une durée de 3 mois, un conditionnement à 90 jours de traitement est recommandé.

²⁸ F. Guillemin et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005;64:1427-30.

²⁹ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence. Disponible en ligne: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php>.

³⁰ Fautrel B et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. Rev Rhum 2017;84 : 42-6.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à ces spécialités.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études de tolérance demandées dans le cadre du PGR notamment ceux de l'étude A3921133 versus anti-TNF dont les résultats sont attendus pour 2020.

► **Autres demandes**

La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai de 3 ans.
