

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Réévaluation des anti-JAK dans l'arthrite juvénile idiopathique

XELJANZ (tofacitinib) 5 mg et 1 mg/mL, comprimé pelliculé
et solution buvable en flacon

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 25 octobre 2023

Arthrite juvénile idiopathique

Enfants > 2 ans

Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de XELJANZ (tofacitinib) uniquement dans « le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthritis étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un traitement par DMARD dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible. »

Avis défavorable au remboursement de XELJANZ (tofacitinib) dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de l'absence de donnée comparative directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable ;
- et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC ;

XELJANZ (tofacitinib) est un traitement de fond de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du RP juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant eu une intolérance ou une réponse inadéquate à un DMARD antérieur et à au moins un anti-TNF (soit en **3^{ème} ligne et plus**) lorsque cela est possible.

En l'absence de comparaison robuste de XELJANZ (tofacitinib) aux autres options thérapeutiques disponibles, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3^{ème} ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, ROACTEMRA et ORENCIA pour l'AJI polyarticulaire et COSENTYX pour l'AJI psoriasique peuvent être privilégiés par rapport à XELJANZ (tofacitinib). Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient et notamment son âge.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

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

Lorsque la prescription de XELJANZ (tofacitinib) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP, paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF lorsque cela est possible. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>En l'absence de donnée comparative robuste versus les autres médicaments biologiques disponibles, la Commission de la transparence considère que XELJANZ (tofacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques polyarticulaires (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthritis étendue) et du RP juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitement par DMARD dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible.</p>
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 470 patients .
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude clinique de phase II/III de tolérance, l'étude A3921145 (résultats prévus en 2025). Elle souhaiterait également être destinataire des études PASS prévues dans le cadre de l'AMM.
Recommandations particulières	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona et contre les papillomavirus humains (HPV), conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Synthèse des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission	9
3.2 Profil de tolérance	10
3.2.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK	11
3.2.2 Profil de tolérance de XELJANZ (tofacitinib)	18
3.3 Données d'utilisation	20
3.4 Modification du parcours de soin	20
3.5 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	<p>Il s'agit d'une réévaluation de la classe des anti-JAK autorisés dans les maladies inflammatoires chroniques dans l'ensemble de leurs indications suite à la réévaluation de leur profil bénéfice/risque par le PRAC ayant notamment mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables importants (MACE, MTEV, infections graves, tumeurs malignes et mortalité) et entraîné des mesures de minimisation de risque pour l'ensemble de la classe.</p> <p>Cet avis ne traitera que de l'indication « arthrite juvénile idiopathique » (AJI). Dans cette indication, seul XELJANZ (tofacitinib) est concerné.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>tofacitinib (L04AA29)</p> <p>XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) aluminium PVC de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 300 881 1 1) <p>XELJANZ 1 mg/ml, solution buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 250 mL avec fermeture de sécurité enfant + 1 seringue pour administration orale de 5 mL avec graduations + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 381 2 7)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	PFIZER (exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « Tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.</p> <p>Tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée »</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<ul style="list-style-type: none"> – Date initiale (centralisée) : 22/03/2017 (Polyarthrite rhumatoïde) – Date des rectificatifs et teneur : 18/08/2021 pour la solution buvable et 30/09/2021 pour comprimé de 5 mg (AJI) – PGR européen
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en hépato-gastro-entérologie, en médecine interne ou en pédiatrie. <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée varie en fonction des catégories de poids. Le traitement est à prendre deux fois par jour. La formulation sous forme de comprimé est réservée uniquement aux patients pesant ≥ 40 kg. Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>

Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'inhibiteurs sélectifs de Janus kinase (JAK). Il s'agit du seul anti-JAK disponible dans cette indication.</p> <p>Les Janus kinases sont des enzymes (4 familles : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, il est pris en charge : <ul style="list-style-type: none"> • en Allemagne : dans l'indication de l'AMM, • au Royaume-uni et en Espagne : après échec d'anti-TNF • En Italie, il n'est pas pris en charge – Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement dans l'AJI polyarticulaire active en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.
Autres indications de l'AMM	<p>Il est également disponible dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique.</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>Dans l'AJI, la CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis du 20 avril 2022)¹. Dans cette indication, le traitement est pris en charge en France depuis le 5 juillet 2023 (Cf. publication au Journal Officiel)²</p> <p>A noter que concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé son utilisation après échec d'au moins un anti-TNF.</p> <p>A noter que dans cette indication, seule la formulation 5 mg en comprimé pelliculé est actuellement inscrite sur les listes sécurité sociale et collectivités (Cf. publications au Journal Officiel). Aucun arrêté n'est paru pour la formulation XELJANZ 1 mg/ml, solution buvable en flacon.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme désignant un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue, touchant l'enfant de moins de 16 ans pendant une durée supérieure à 6 semaines.

¹ HAS. Avis de la CT du 20/04/2022 pour XELJANZ dans l'AJI : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3337941/fr/xeljanz-tofacitinib-arthrite-juvenile-idiopathique-polyarticulaire

² Arrêté du 7 août 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047956965?init=true&page=1&query=xeljanz&searchField=ALL&tab_selection=all

Selon la classification de l'*International League of Associations for Rheumatology* (ILAR)³, l'AJI compte sept entités cliniques différentes, chacune ayant une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still : 4-17 % des cas
- **La forme oligoarticulaire** qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou **étendue**) en fonction de l'évolution après 6 mois : 27-56 % des cas
- **La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-)** : 11 à 28 % des AJI
- **La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+)** : 2 à 7 % des AJI
- L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite : 3-11 %
- **L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique** : 2-11 %,
- Les arthrites indifférenciées

Une nouvelle classification en 5 formes proposée par le PReS (*Pediatric Rheumatology European Society*) est en cours de validation⁴.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Ces affections sont en général d'évolution longue, sur plusieurs années, et parfois, persister à l'âge adulte. Elles entraînent un handicap important de par l'intensité des douleurs et peuvent être responsables de destruction articulaire ou de remodelage osseux.

Épidémiologie

La prévalence des AJI en France varie de 1 à 5/10000. En France, on estime que le nombre d'enfants âgés de moins de 16 ans atteints d'AJI se situe entre 1306 et 6531 patients⁵.

L'arthrite juvénile polyarticulaire avec ou sans facteur rhumatoïde

L'arthrite juvénile polyarticulaire touche au moins 5 articulations dans les 6 premiers mois et concerne le plus souvent les filles. Elle regroupe deux entités différentes selon la présence ou l'absence du facteur rhumatoïde de type IgM :

- L'AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde, aussi appelée polyarthrite rhumatoïde juvénile. Cette forme est rare, elle représente 2 à 7 % des AJI. Les patients sont souvent diagnostiqués à la fin de l'enfance/adolescence, généralement entre l'âge de 10 et 12 ans. Comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte, les patients présentent une arthrite polyarticulaire chronique symétrique et érosive.
- L'AJI polyarticulaire sans facteur rhumatoïde qui représente 11 à 28 % des AJI. Cette forme est hétérogène sur le plan clinique. On distingue en effet deux groupes de patients en fonction de l'âge d'apparition et de la distribution de l'arthrite :
 - La forme précoce apparaît généralement entre l'âge de 2 et 6 ans, avec une atteinte asymétrique des articulations, une possible inflammation oculaire (uvéite antérieure chronique asymptomatique) et la présence d'anticorps antinucléaires.
 - Dans le second groupe, la maladie se manifeste plus tard, vers l'âge de 10 ans, et se distingue par une distribution souvent symétrique et une atteinte des articulations distales (généralement les petites articulations des mains, des poignets et des genoux).

³ Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004;31:390-2

⁴ Alberto Martini et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, *Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus.* *J Rheumatol* 2019;46:190-197

⁵ Protocole National de Diagnostic et de Soins - Arthrites Juvéniles Idiopathiques (2017)

L'arthrite juvénile oligoarticulaire

Il s'agit de la forme la plus fréquente des AJI, elle concerne 30 à 60 % des cas d'AJI. Elle touche le plus souvent les filles et débute vers l'âge de 2 à 4 ans. Elle touche une à quatre articulations maximums au cours des 6 premiers mois d'évolution. L'atteinte articulaire est souvent asymétrique et prédomine aux membres inférieurs (genou, pied). L'élément particulier est l'association dans un tiers des cas à une iridocyclite, sans symptôme clinique (ni douleur, ni rougeur visible).

L'oligoarthrite est divisée en deux sous catégories, la forme persistante et la forme étendue aussi appelée extensive, sur la base du nombre d'articulations affectées après 6 mois. La forme persistante concerne les patients avec 1 à 4 articulations touchées et l'étendue concerne les patients ayant plus de 4 articulations affectées.

L'arthrite psoriasique juvénile

L'arthrite psoriasique (représente moins de 10 % de l'ensemble des AJI). Il s'agit d'une entité hétérogène caractérisée par la présence d'arthrite et de psoriasis, ou à défaut par une arthrite accompagnée d'au moins deux des signes suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onycholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du premier degré.

On distingue deux formes :

- l'une plus fréquente chez les filles avec un âge de début de l'ordre de 6 ans, proche des oligoarthrites avec risque d'uvéite,
- l'autre plus tardive et plus fréquente chez les garçons, proche des spondylarthropathies

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation pour soulager la douleur et la raideur, et aussi prévenir ou ralentir les lésions articulaires. La prise en charge se fait en milieu spécialisé et fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ainsi qu'à des traitements de fond, qui peuvent être conventionnels (csDMARD) comme le méthotrexate le plus utilisé, ou encore le léflunomide (hors AMM), ou biologiques (bDMARD), notamment les anti-TNF alpha selon la forme de l'AJI et synthétiques (tsDMARD) comme les anti-JAK.

Comparateurs cliniquement pertinents médicamenteux dans le périmètre de l'indication réévaluée (≥ 2 ans)

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation de XELJANZ (tofacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement de l'AJI polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) et du RP juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

– Traitements médicamenteux

	AJI polyarticulaire FR+ ou FR-	AJI oligoarticulaire étendue	AJI psoriasique
Anti-TNF	ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires Avis du 02/10/2002, du 11/04/2012 et du 10/07/2019 : SMR important et ASMR II dans la prise en charge	ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires Avis du 17/06/2015 et du 10/07/2019 : SMR modéré et ASMR V dans la prise en charge	ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires (uniquement ≥ 12 ans) Avis du 17/06/2015 et du 10/07/2019 : SMR modéré et ASMR V dans la prise en charge
	HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires Avis du 24/06/2009, 21/09/2011, 18/09/2013 et 22/06/2016 : SMR important et ASMR V dans la prise en charge		
Anti-interleukines	ROACTEMRA (tocilizumab) Voie IV = Avis du 23/07/2014 : SMR important et ASMR V dans la prise en charge. Voie SC = Avis du 03/10/2018 : SMR important et ASMR V vs voie IV.	ROACTEMRA (tocilizumab) Voie IV = Avis du 23/07/2014 et du 03/10/2018 : SMR Important et ASMR V dans la prise en charge Voie SC = Avis du 03/10/2018 : SMR important et ASMR V vs voie IV	COSENTYX (sécukinumab) (uniquement ≥ 6 ans) Avis du 09/11/2022 : SMR important – Patients âgés de 6 à 11 ans : ASMR IV dans la prise en charge – Patients âgés de 12 ans et plus : ASMR V dans la prise en charge
Inhibiteur costimulation Lymphocyte T	ORENCIA (abatacept) Voie IV (uniquement ≥ 6 ans) = Avis du 05/01/2011 et 02/10/2019 : SMR important et ASMR V dans la prise en charge Voie SC = Avis du 02/10/2019 : SMR important et ASMR V vs voie IV	NA	NA

Aucun de ces traitements n'a d'impact supplémentaire sur la santé publique et tous ces traitements sont pris en charge en France (Cf. publication au Journal Officiel).

A noter que SIMPONI (golimumab) a l'AMM dans l'AJI polyarticulaire, mais n'est pas pris en charge dans cette indication en raison d'un SMR insuffisant (Avis de la CT du 5 décembre 2018⁶).

– Traitements non-médicamenteux

En termes de traitements non-médicamenteux, il existe la rééducation fonctionnelle comprenant des appareillages fait sur mesure, de la kinésithérapie et de l'ergothérapie.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans l'AJI, en cas de réponse inadéquate à un traitement par DMARD, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (anti-TNF, anti-interleukines et CTLA4 Ig). Il est cependant nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de ces maladies rares en particulier dans les formes disposant de peu d'alternatives et dans les formes résistantes aux biothérapies.

3. Synthèse des données

Aucune nouvelle donnée n'est disponible pour XELJANZ (tofacitinib) dans cette indication depuis la dernière évaluation de la CT (Avis du 20 avril 2021²). Un bref rappel des données précédemment évaluées ainsi que des nouvelles données de tolérances issues de la réévaluation du PRAC sont présentées ci-dessous. Pour les données d'utilisation seules les données de vente du GERS sont présentées.

3.1 Synthèse des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission

Etude A3921104⁷ (NCT02592434)

Il s'agit d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients âgés de 2 à 17 ans dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du tofacitinib dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique en 2^{ème} ligne ou plus de traitement.

Elle était composée d'une phase de rodage active en ouvert de 18 semaines, lors de laquelle les 225 patients inclus ont reçu du tofacitinib. A l'issue de cette phase en ouvert, 173 patients ayant eu une réponse AJI ACR30 ont été randomisés (1 : 1) pour poursuivre le traitement par tofacitinib (n = 88), ou recevoir du placebo (n = 85) dans une phase de traitement en double aveugle. Cette phase comparative en double aveugle a duré 26 semaines jusqu'à la semaine 44 de l'étude. La posologie du tofacitinib administrée n'était pas totalement superposable à celle validée par l'AMM, car elle incluait 6 schémas posologiques différents en fonction du poids alors que l'AMM n'en comprends que 3 avec notamment la suppression des schémas posologiques pour les patients < 10 kg.

⁶ HAS. Avis de la CT du 05/12/2018 pour SIMPONI dans l'AJI : [Haute Autorité de Santé - SIMPONI \(golimumab\), anti-TNF \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

⁷ Ruperto N, et al P. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996.

L'étude a inclus 104 patients atteints d'une AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde négatif (FR-), 39 patients avec une AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde positif (FR+), 28 patients ayant une oligoarthritis étendue, 13 patients ayant une forme systémique refroidie, 21 patients ayant une AJI liée aux enthésopathies et 20 patients ayant une AJI liée au psoriasis. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 13 ans, il s'agissait majoritairement de patients sexe féminin (75,1 %). Les patients avaient reçu pour 96 % d'entre eux un traitement antérieur dont des csDMARDs pour 91,6 % d'entre eux, des bDMARDs pour 37,8 % d'entre eux ou des corticoïdes pour 49,3 % d'entre eux. Lors de la phase de traitement en double aveugle, 65,9 % (n = 58) des patients du groupe tofacitinib et 68,2 % (n = 58) des patients du groupe placebo recevaient également du méthotrexate.

L'efficacité a été évaluée uniquement chez les patients ayant une AJI polyarticulaire FR+ et FR-, des oligoarthritis étendues et des formes systémiques refroidies, en réponse AJI ACR30 suite à la phase de rodage et randomisés dans la phase en double aveugle, soit un nombre total de 142 patients.

A la semaine 44, Le tofacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée de la maladie (critère de jugement principal) : 29,17 % vs 52,86 % ; $\Delta = 23,69$ % (IC_{95%}= [-39,41 ; -7,97] ; p = 0,0031)
- le pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 50⁸ : 66,67 % vs 47,14 % ; $\Delta = 19,52$ % (IC_{95%}= [-3,55 ; 35,50] ; p = 0,0166)
- le pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 30 : 70,83 % vs 47,14 % ; $\Delta = 23,69$ % (IC_{95%}= [7,97 ; 39,41] ; p= 0,0031).
- le pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 70 : 54,17 % vs 37,14 % ; $\Delta = 17,02$ % (IC_{95%}= [0,88 ; 33,17] ; p = 0,0387)
- Evolution du critère CHAQ-DI⁹ par rapport à l'inclusion dans la phase de double aveugle (critère de qualité de vie) : $\Delta = -0,12$ (IC_{95%}= [-0,22 ; -0,01] ; p = 0,0292)

3.2 Profil de tolérance

Les données de tolérance précédemment examinées par la Commission ne seront pas détaillées dans cet avis. Seules les nouvelles données de tolérance identifiées et fournies à l'appui de cette réévaluation seront présentées.

⁸ Le score AJI ACR (American College of Rheumatology) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans l'AJI. Il prend en compte :

- le nombre d'articulations avec une arthrite active
- le nombre d'articulation avec limitation de mouvement
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le praticien
- l'évaluation globale du bien-être par le parent, le tuteur légal ou le patient (de l'échelle CHAQ) - la capacité fonctionnelle (CHAQ-DI)
- la vitesse de sédimentation (VS)

La réponse AJI ACR30,50,70,90,100 correspond à l'amélioration d'au moins 3 sur les 6 catégories de ≥ 30 %, 50 %, 70 %, 90 %, 100 %, respectivement, avec pas plus d'une catégorie sur les 6 diminuée de ≥ 30 %.

⁹ *Childhood Health Assessment Questionnaire* : questionnaire comprenant deux indices : l'invalidité et la douleur.

- L'indice d'invalidité (Disability Index) comporte huit aspects de la capacité fonctionnelle, son résultat est la moyenne de ces huit aspects (entre 0 et 3). = CHAQ-DI
- L'indice de la douleur est mesuré par une échelle visuelle analogique extrapolée à une échelle de 0 à 3. Une autre échelle analogique permet de mesurer l'évaluation globale de l'arthrite par le patient ou le parent. = CHAQVAS

3.2.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK¹⁰

Le PRAC a débuté en janvier 2022 une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cinq inhibiteurs de JAK disposant d'une AMM dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (abrocitinib/CIBINQO, filgotinib/JYSELECA, upadacitinib/RINVOQ, tofacitinib/XELJANZ et baricitinib/OLUMIANT) suite aux résultats de deux études évaluant la sécurité du tofacitinib (XELJANZ) et du baricitinib (OLUMIANT), notamment le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette réévaluation a abouti à une décision de la Commission européenne le 10 mars 2023.

3.2.1.1 Contexte

En janvier 2022, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé l'avis du PRAC de l'EMA sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'AMM de 5 spécialités de la classe des anti-JAK, autorisées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques :

- XELJANZ (tofacitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique et arthrite juvénile idiopathique
- OLUMIANT (baricitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la pelade (alopecia areata) et la dermatite atopique
- CIBINQO (abrocitinib) : indiqué dans la dermatite atopique
- JYSELECA (filgotinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique
- RINVOQ (upadacitinib) : indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale non radiographique, la rectocolite hémorragique et la dermatite atopique

Cette demande a fait suite aux résultats de l'étude de surveillance ORAL Surveillance A3921133, une étude randomisée de phase IIIb/IV dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF. Cette étude post-AMM était un engagement du laboratoire et visait à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère. Les résultats intermédiaires de cette étude ont été évalués en 2019 et une analyse préliminaire des résultats finaux a été incluse dans une procédure de signalement (EPITT) qui s'est achevée en juin 2021. Le PRAC a conclu que le tofacitinib (XELJANZ) était associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) et qu'il existait un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Ce risque repose en partie sur un taux de mortalité plus élevé due à des infections graves, notamment chez les patients âgés de 65 ans et plus. De plus, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et le risque de tumeur maligne étaient plus élevés avec le tofacitinib qu'avec les anti-TNF. Le RCP du tofacitinib, mais pas celui des autres anti-JAK a ainsi été mis à jour en conséquence.

Les résultats finaux de l'étude de surveillance ORAL ont confirmé les résultats observés dans l'analyse préliminaire.

¹⁰ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Procedure Art 20 of Regulation No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) ; Cibinqo (abrocitinib) ; Olumiant (baricitinib) ; Rinvoq (upadacitinib) ; Jyseleca (filgotinib). EMA/586384/2022. 12 January 2023.

3.2.1.2 Résumé de l'étude ORAL Surveillance A3921133

Objectif et méthodologie

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une **étude de tolérance de phase IIIb/IV** (N = 4 362) **comparant le tofacitinib à deux doses, 5 mg (posologie de l'AMM) et 10 mg (posologie hors AMM), deux fois par jour aux anti-TNF α** . L'étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire¹¹. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission dans l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'éta nercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux).

Les co-critères d'évaluation principaux étaient les suivants : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu.

L'étude dont la puissance était événement-dépendante nécessitait le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. En raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendants, le traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients de ce groupe ont alors reçu 5 mg deux fois par jour.

Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane respectivement de 35,0 et 39,0 années de tabagisme.

Principaux résultats (cf. RCP)

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec un bras d'inhibiteur du TNF, la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM). Les résultats concernant notamment les MACE et les tumeurs malignes avérés sont présentés ci-dessous :

- MACE et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) - **plus d'infarctus du myocarde non fatals (IDM) et d'événements de MTEV sous tofacitinib** :
 - une **incidence accrue et dose-dépendante de MTEV** a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. **La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès.** Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,17 (0,08-0,33), de 0,50 (0,32-0,74) et de 0,06 (0,01-0,17) événements pour 100 patients-année. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) d'EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été respectivement de 2,93 (0,79-10,83) et de 8,26 (2,49-27,43). Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.

¹¹ Les facteurs de risques cardiovasculaires étaient définis comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, HDL <40 mg/dl, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires.

- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **infarctus du myocarde non fatals** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,37 (0,22-0,57), de 0,33 (0,19-0,53) et de 0,16 (0,07-0,31) événements pour 100 patients-année. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
- les facteurs prédictifs pour le développement d'un IDM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante. Ce sont : âge ≥ 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes).

Tableau 1 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour ^a	Tous les tofacitinib ^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
MACE^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,91 (0,67 ; 1,21)	1,05 (0,78 ; 1,38)	0,98 (0,79 ; 1,19)	0,73 (0,52 ; 1,01)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	
IM fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IM non fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,70 (0,49 ; 0,99)	0,51 (0,38 ; 0,67)	0,20 (0,10 ; 0,37)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,66 (0,76 ; 3,63)	3,52 (1,74 ; 7,12)	2,56 (1,30 ; 5,05)	
EP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

b Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

c Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.
 Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

– **Tumeurs malignes : plus de cancers du poumon, de lymphomes et de CCNM sous tofacitinib :**

- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **cancers du poumon** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,23 (0,12-0,40), de 0,32 (0,18-0,51) et de 0,13 (0,05-0,26) événements pour 100 patients-années. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **lymphomes** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02-0,18), de 0,11 (0,04-0,24) et de 0,02 (0,00-0,10) événements pour 100 patients-années.
- les facteurs prédictifs pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge \geq 65 ans et tabagisme actif ou ancien.

Tableau 2 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

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

a Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données de patients passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

- **Surmortalité sous tofacitinib** : une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Elle est principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.
- **Des infections graves plus fréquentes sous tofacitinib** :
 - une **augmentation dose-dépendante des infections graves** a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 2,86 (2,41 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) événements pour 100 patients-années. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) d'infections graves était pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement de 1,17 (0,92 ; 1,50) et de 1,48 (1,17 ; 1,87).
 - une **augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux inhibiteurs du TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour**. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans ont été pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF, respectivement de 4,03 (3,02, 5,27), de 5,85 (4,64, 7,30) et de 3,73 (2,81, 4,85) infections graves pour 100 patients-années. Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, le hazard ratio (HR) infections graves par rapport aux inhibiteurs du TNF du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et du tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été respectivement de 1,08 (0,74 ; 1,58) et de 1,55 (1,10 ; 2,19).
- Autres données d'intérêt dans cette étude :
 - une **augmentation des cas de zonas a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF**. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) zonas pour 100 patients-années.
 - des **baisses confirmées de la NAL** (nombre absolu de lymphocytes) **en dessous de 500 cellules/mm³** ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves.
 - des **élévations des ALAT** supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations des ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.
 - des **modifications des paramètres lipidiques** entre le début de l'étude et 24 mois après ont été rapportées :
 - Le **LDL-cholestérol** moyen a augmenté au mois 12 respectivement de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par un inhibiteur du TNF. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 12,71 %, 18,14 % et 3,64 %.
 - Le **HDL-cholestérol** moyen a augmenté au mois 12 respectivement de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib

10 mg deux fois par jour et par inhibiteur du TNF. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 11,58 %, 13,54 % et 1,42 %.

3.2.1.3 Conclusions du PRAC & modification des AMM

Le tofacitinib est associé à un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (MTEV), tant de thrombose veineuse profonde que d'embolie pulmonaire, surtout chez les patients ayant des facteurs de risque. Le risque d'MTEV augmente avec les doses du traitement.

Bien que les données sur les patients atteints de recto-colite hémorragique et de rhumatisme psoriasique soient limitées, les résultats de l'étude A3921133 conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont pertinents pour les autres indications.

Il existe un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé imputable aux infections graves survenues au cours du traitement par tofacitinib. Cela est particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus et, à ce titre, le tofacitinib ne devrait être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucun autre traitement approprié.

Effets classe des anti-JAK

- Aucune étude contrôlée randomisée n'a été réalisée avec les autres inhibiteurs de JAK pour évaluer spécifiquement ces risques. Cependant, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023) ont rapporté une augmentation du taux d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs et d'ETEVE avec le baricitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF α chez les patients atteints de PR.
- Sur la base des données mécanistiques disponibles, du profil de sécurité connu des anti-JAK, le PRAC a considéré que les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance étaient des effets généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK (filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib et abrocitinib). Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts ad hoc. La population de l'étude ORAL Surveillance est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les indications dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le rhumatisme psoriasique (RP) chez l'adulte, afin de permettre l'extrapolation des données. Les populations cibles des autres maladies rhumatismales et de la RCH sont considérées comme suffisamment similaires, en ce qui concerne les caractéristiques importantes de la maladie et les facteurs de risque de référence, pour que les données de l'étude ORAL Surveillance soient pertinentes.
- Pour la population atteinte de dermatite atopique (DA), la prévalence des facteurs de risque (y compris l'âge et les comorbidités) est différente de celle d'une population atteinte de PR, ce qui s'explique principalement par un âge moins avancé et des différences spécifiques à la maladie. En ce qui concerne le traitement de l'alopecie areata (AA) sévère, le PRAC a considéré que ce groupe de patients présente généralement moins de facteurs de risque pour les principaux résultats graves en matière de sécurité que les patients par exemple atteints de PR, étant donné qu'ils ne sont pas associés au moins à la maladie sous-jacente. Néanmoins, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, si un patient a des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de cet examen. Les inhibiteurs de JAK sont utilisés pour des indications nécessitant un traitement chronique, exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves peut être cliniquement pertinente.
- Etant donné que les événements de sécurité sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les

populations traitées par n'importe lequel des inhibiteurs de JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de sécurité sont pertinentes pour toutes les indications approuvées, y compris pour les populations atteintes de dermatite atopique et d'alopecie areata.

Modifications des AMM des anti-JAK réévalués

Le PRAC a proposé de maintenir les indications d'AMM initiales et de mettre en place des mesures de minimisation de risque communes à tous les inhibiteurs de JAK.

Le PRAC a conclu **qu'ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :**

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

A noter que plusieurs pays membres du CHMP, dont la France, étaient en faveur de mesures d'utilisation plus restrictive¹². « Ils considèrent qu'une restriction des indications est nécessaire pour maintenir leur balance bénéfice/risque positive, en tenant compte de la disponibilité d'alternatives autorisées, sur la base des motifs suivants :

- **ORAL Surveillance est une étude randomisée de phase IIIb/IV spécifiquement conçue pour évaluer la tolérance du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF et représente, sur le plan méthodologique, la base de conclusion la plus solide possible. Les résultats de cette étude ont montré une incidence plus élevée de MACE, de tumeurs malignes, de MTEV, d'infections graves et, surtout, de la mortalité chez les patients âgés de ≥ 50 ans atteints de PR modérée à sévère et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire traité par tofacitinib par rapport aux anti-TNF.**
- Les résultats préliminaires de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023), incluant les données issues de plusieurs bases de soins de santé chez les patients atteints de PR, ont montré une augmentation du taux de MACE et de MTEV avec le baricitinib par rapport aux anti-TNF.
- Les préoccupations de tolérance à l'étude sont des effets indésirables de classe identifiés pour les anti-JAK et sont donc attendus chez les patients avec et sans facteurs de risque.
- Chez les patients sans facteurs de risque, le risque absolu de conséquences graves en matière de tolérance devrait être faible mais n'est pas négligeable. Chez les patients sans facteurs de risque (par exemple enfants, adolescents), les conséquences graves en matière de tolérance des anti-JAK à l'étude sont très préoccupantes, notamment au vu du traitement à long terme attendu.
- Une restriction d'indication est nécessaire pour garantir un rapport bénéfice/risque positif également chez les patients sans facteurs de risque, compte tenu des effets indésirables

¹² Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Divergent statement. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004214/0048. Cibinqo (abrocitinib) EMEA/H-A20/1517/C/005452/0003. Olumiant (baricitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004085/0032. Rinvoq (upadacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004760/0017. Jyseleca (filgotinib) EMEA/H-A20/1517/C/005113/0014.

potentiellement mortels en cours d'évaluation, en plus des mesures de minimisation des risques pour les patients présentant des facteurs de risque.

- La restriction des indications est considérée comme la mesure la plus efficace pour influencer le comportement factuel en matière de prescription.
- Il peut y avoir des conséquences imprévues à long terme à implémenter un avertissement uniquement aux patients présentant des facteurs de risque sans restriction d'indications. L'utilisation des inhibiteurs de JAK peut être orientée vers des indications dans lesquelles les patients présentent moins de facteurs de risque de MACE et de tumeur maligne, mais chez qui des doses plus élevées peuvent être utilisées. Ces populations comprennent les enfants et les adolescents et cela est préoccupant, notamment en raison du risque de malignité associé à ce traitement (y compris le lymphome) dans ces populations.

Sur la base de l'ensemble des preuves présentées, nous sommes de l'avis suivant : afin d'assurer un rapport B/R positif pour les produits concernés, outre la mise en garde pour les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients présentant des facteurs de risque de MACE et de malignité, les indications doivent être limitées aux patients qui ont répondu de manière inadéquate ou sont intolérants :

- aux anti-TNF ou pour lesquels les anti-TNF sont inappropriés (indications polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, arthrite juvénile idiopathique)
- à au moins un traitement systémique antérieur ou pour lesquels les traitements systémiques alternatifs sont inappropriés (indication dermatite atopique)
- aux options de traitement alternatives ou pour qui les options de traitement alternatives sont inappropriées (indication pelade). »

3.2.2 Profil de tolérance de XELJANZ (tofacitinib)

Données issues du RCP (Cf. RCP pour plus de précision)

Polyarthrite rhumatoïde

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et RP juvénile

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

Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de XELJANZ (tofacitinib) (version 30.2, 26/10/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Evénements thromboemboliques veineux (EP, TVP)- Infections graves et autres infections importantes- Réactivation de l'Herpes zoster- Cancer du poumon- Lymphome- Cancer cutané non-mélanomateux- Infarctus du Myocarde- Diminution du taux d'hémoglobine et anémie- Elévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène- Incidence et sévérité des effets indésirables plus élevées chez les patients âgés
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeurs malignes- Risque cardiovasculaire (Infarctus du myocarde exclu)- Perforation gastro-intestinale- Pneumopathie interstitielle- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive- Mortalité toutes causes confondues- Fractures- Augmentation du risque d'EI en association au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique- Infection virale suivant une vaccination à vaccin vivant
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Effets sur la grossesse et le fœtus- Utilisation lors de l'allaitement- Impact sur l'efficacité de la vaccination et son utilisation en cas de vaccins vivants/atténués- Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère- Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère- Utilisation chez les patients présentant une infection par le virus de l'hépatite B ou C- Utilisation chez les patients avec tumeurs malignes- Profil de tolérance à long terme chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire ou de rhumatisme psoriasique juvénile (ex. : troubles de la croissance ou du développement)

Données issues des PSURS

Selon le dernier PSUR mis à disposition couvrant la période du 6 novembre 2021 au 5 novembre 2022, depuis sa commercialisation (débutée en 2012), l'exposition mondiale cumulée des patients au 5 novembre 2022 à XELJANZ (tofacitinib) était d'environ 684 805 patients-années dont 137 523 patients-années pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

Concernant les données cumulatives des événements indésirables post-commercialisation, 430 387 EI (160 592 cas) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché.

3.3 Données d'utilisation

Données de ventes XELJANZ – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de XELJANZ sont détaillées dans le tableau 3 ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de XELJANZ se fait en officine de ville (99,3%). Le nombre moyen de boîtes de XELJANZ délivrées chaque mois en France est de 3085 boîtes tous dosages et indications confondus. Aucune donnée de vente n'est disponible pour la présentation 1 mg/mL solution buvable en flacon.

Tableau 3 : Données GERS XELJANZ au cumul mobile 12 mois à fin décembre 2022 (nombre de boîtes)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
XELJANZ 5 mg	25 302	228	25 530
XELJANZ 10 mg	5 040	5	5 045
XELJANZ 11 mg	6 407	33	6 440
Total	36 749 (99,3%)	266 (0,7%)	37 015

3.4 Modification du parcours de soin

En raison de leur profil de tolérance, ces spécialités nécessitent une surveillance particulière pouvant avoir un impact sur le parcours de soins. Les risques (infections graves, modification des paramètres biologiques, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires...) ainsi que les mesures de surveillance associées sont décrits en détails dans le RCP.

A noter que comme spécifié dans les précédents avis, les anti-JAK sont les seuls traitements dans cette pathologie à être administré par voie orale.

3.5 Programme d'études

Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AJI	Il s'agit d'une étude d'extension à long terme en ouvert des études de phase I et III dans l'AJI.	Novembre 2025
	Étude de tolérance post-commercialisation chez les patients traités par tofacitinib pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et rhumatisme psoriasique juvénile à l'aide de registres de santé suédois à l'échelle nationale.	01 mai 2031
BiKeR et JuMBO	Étude de tolérance post-commercialisation chez les patients traités par tofacitinib pour arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et le rhumatisme psoriasique juvénile dans le cadre du registre allemand des produits biologiques en rhumatologie pédiatrique (BiKeR) et du registre d'observation à long terme de l'arthrite juvénile pour le méthotrexate et produits biologiques (JuMBO).	01 mai 2031

Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AJI systémique	Il s'agit d'une étude randomisée avec deux phases : une première phase en ouvert dans laquelle les sujets ayant répondu à un traitement par tofacitinib seront randomisés 1:1 pour recevoir soit du tofacitinib ou du placebo dans une phase en double	Novembre 2024

aveugle. Dans la phase en double aveugle, le temps écoulé avant la poussée de l'AJIS sera évalué comme critère principal et les sujets arrêterons l'étude dès qu'ils présentent une poussée de l'AJIS. Une fois que 31 poussées auront été signalées, l'étude sera terminée.

De plus, plusieurs études cliniques interventionnelles ou en vie réelle sont en cours dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique.

4. Discussion

La présente réévaluation de XELJANZ (tofacitinib) avait été motivée par la Commission à la suite d'une réévaluation du PRAC de la classe de médicaments des anti JAK et de mesures de minimisation du risque mises en place.

Efficacité

Aucune nouvelle donnée d'efficacité dans l'arthrite juvénile idiopathique n'a été fournie par le laboratoire.

Pour rappel (Cf. avis du 20/04/2022), dans l'étude A3921104, chez 142 patients atteints d'AJI d'évolution polyarticulaire (AJI_p FR+, FR-, AJI oligoarticulaire et AJI systémique refroidie) répondeurs AJIACR30 à l'issue de la phase de rodage sous tofacitinib, la poursuite de traitement par tofacitinib a démontré sa supériorité versus un switch vers le placebo en termes de :

- pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée à la semaine 44, critère de jugement principal cliniquement pertinent,
- pourcentage de patients ayant eu une réponse AJI ACR 30, 50 et 70 à la semaine 44, critères cliniquement pertinents.
- de qualité de vie sur l'évolution du score CHAQ-DI à la semaine 44 par rapport à l'inclusion.

A noter que cette étude impliquait de nombreuses limites en termes de transposabilité à la pratique (faible nombre de patients européens, seulement 37,8 % des patients avaient reçu un bDMARD antérieur, différences entre la population incluse et la posologie utilisée par rapport à celle de l'AMM)

De plus, l'efficacité dans l'AJI psoriasique du tofacitinib repose sur un faible niveau de preuve, issue d'une analyse post-hoc demandée par l'EMA, non prévue au protocole et sans contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests.

Enfin la Commission avait également regretté l'absence de :

- comparaison à un comparateur actif, comme les anti-TNF, alors qu'elle était possible ;
- données avec contrôle de l'inflation du risque alpha sur la réduction de l'activité de la maladie (score JADAS) et de données sur l'efficacité structurale.

Tolérance

Depuis la première évaluation de ces anti-JAK, le recul sur la tolérance de cette classe de médicament est bien plus important. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque par le PRAC a eu lieu, notamment compte tenu des résultats de l'étude randomisée, ouverte, de phase IIIb/IV ORAL SURVEILLANCE comparant le tofacitinib à un anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant certains facteurs de risque. Après examen de cette étude ainsi que l'ensemble des données disponibles sur les autres anti-JAK, le PRAC a conclu que le tofacitinib augmente les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de cancers, notamment de cancers cutanés, de thromboembolie veineuse,

d'infections graves et de décès. De plus il a estimé que ces risques graves s'appliquaient à l'ensemble des inhibiteurs de janus kinases indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques. Suite à cette réévaluation européenne, l'EMA a conclu que, pour réduire le risque d'effets indésirables graves, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez :

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

A noter que bien que cette population pédiatrique soit moins concernée par les facteurs de risque identifiés par l'EMA, l'exposition à ces traitements se fait de façon précoce avec des incertitudes plus importante à long-terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XELJANZ (tofacitinib) sur la morbidité ou sur la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles chez les patients de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- de l'absence de donnée comparative directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable ;
- et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et de décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC ;

XELJANZ (tofacitinib) est un traitement de fond de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du RP juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un DMARD dont au moins un anti-TNF (soit en 3ème ligne et plus) lorsque cela est possible.

En l'absence de comparaison robuste de XELJANZ (tofacitinib) aux autres options thérapeutiques disponibles, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3ème ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, ROACTEMRA et ORENCIA pour l'AJI polyarticulaire et COSENTYX pour l'AJI psoriasique peuvent être privilégiés par rapport XELJANZ (tofacitinib). Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient et notamment son âge.

De plus, conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;

- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs actifs ou les anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Lorsque la prescription de XELJANZ (tofacitinib) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.

La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> et pour plus de précisions).

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

XELJANZ (tofacitinib) n'a pas de place dans telle situation.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu (réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF) sont limités :

- aux autres anti-TNF pouvant être proposés en cas de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF : ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires et HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires ;
- ROACTEMRA (tocilizumab), COSENTYX (sécukinumab) et ORENCIA (abatacept).

5.3 Service Médical Rendu

- L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une affection chronique grave et invalidante.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables :
 - reste important uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF lorsque cela est possible.
 - est non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, lorsqu'un anti-TNF est disponible, en raison de :
 - l'absence de supériorité démontrée en terme d'efficacité par rapport aux anti-TNF
 - et du surrisque en termes de tolérance par rapport aux anti-TNF identifié par le PRAC.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne et plus au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son caractère invalidant dans ses formes graves, et de sa faible prévalence, du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses,,
 - d'une tolérance comportant des risques importants identifiés dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
 - de l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment en de termes de diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
 - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques,
 - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer,

XELJANZ (tofacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XELJANZ (tofacitinib), est :

- **important uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un DMARD antérieur dont au moins un anti-TNF lorsque cela est possible.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de XELJANZ (tofacitinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et à la posologie de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de XELJANZ (tofacitinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles :

la Commission de la transparence considère que XELJANZ (tofacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des arthrites

juvéniles idiopathiques polyarticulaires (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthritis étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par DMARD dont au moins un anti-TNF.

5.5 Population cible

La population cible de XELJANZ correspond aux patients âgés de 2 à 17 ans et atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, d'arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire étendue, et d'arthrite juvénile idiopathique associée au psoriasis, en échec à un DMARD conventionnel et un ou plusieurs traitements biologiques.

La population cible de XELJANZ dans le cadre de ses extensions d'indications peut être approchée sur la base des éléments suivants :

- Selon les données de l'INSEE au 1er janvier 2021, la population pédiatrique âgée de 2 à 17 ans représente 13 063 000 d'enfants¹³.
- La prévalence de l'AJI (toutes formes confondues) en France est estimée à environ 1 à 5/10 000 enfants¹⁸ soit entre 1306 et 6531 patients âgés de 2 à 17 ans. La répartition selon la forme d'AJI est estimée¹⁴ :
 - Pour la forme polyarticulaire FR+ à 10 % selon ORPHANET et environ 2 à 7 % selon le PNDS de 2017.
 - Pour la forme polyarticulaire FR- à environ 15 à 20 % selon ORPHANET et 11 à 28 % des AJI selon le PNDS de 2017.
 - Pour la forme oligoarticulaire : à environ 30 à 60 % selon ORPHANET et 27-56 % des AJI selon le PNDS de 2017. La répartition précise en fonction du sous-groupe (d'oligoarthrite persistante ou étendue) n'est toutefois pas connue.
 - Pour la forme associée au psoriasis : à environ 10% selon ORPHANET et 2-11 % des AJI selon le PNDS de 2017.

Ainsi, au total on peut estimer qu'en France, en 2021, entre 1045 à 5225 patients âgés de 2 à 17 sont atteints d'AJI polyarticulaire, d'AJI oligoarticulaire (formes persistante et extensive confondues) et d'AJI associée au psoriasis.

De plus, selon avis d'expert, on peut estimer qu'environ un quart des patients souffrant d'AJI vont nécessiter l'instauration d'un premier traitement systémique (le plus souvent le méthotrexate) et qu'au tant vont développer une réponse inadéquate ou une intolérance à ce dernier.

A noter que la proportion de patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un bDMARD antérieur, notamment un anti-TNF lorsque cela est possible n'est pas connue, ainsi il est impossible d'estimer la population cible exacte de XELJANZ dans cette indication.

La population cible est estimée au maximum à 470 patients.

¹³ Données INSEE de 2021

¹⁴ Données ORPHANET

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude clinique de phase II/III de tolérance, l'étude A3921145 (résultats prévus en 2025). Elle souhaiterait également être destinataire des études PASS prévues dans le cadre de l'AMM.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Conditionnements

Le conditionnement sous forme de solution buvable est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Le conditionnement sous forme de comprimé par boîte de 56 n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. En effet, 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.

Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception dans cette indication.

Autres demandes

En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona et contre les papillomavirus humains (HPV), conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.