

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

# Réévaluation des anti-JAK dans la polyarthrite rhumatoïde

XELJANZ (tofacitinib) 5mg comprimé et 11 mg comprimé à libération prolongée

OLUMIANT (baricitinib) 2 mg et 4 mg, comprimé

RINVOQ (upadacitinib) 15mg, comprimé à libération prolongée

JYSELECA (filgotinib) 100 mg et 200 mg, comprimé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 29 novembre 2023

Polyarthrite rhumatoïde

Adulte

Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) dont au moins un anti-TNF »**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

### Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF en 2<sup>ème</sup> ligne, à l'exception d'OLUMIANT avec une taille d'effet modeste ;
- 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 ;

la place des anti-JAK est à réserver uniquement au traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs DMARD dont au moins anti-TNF, c'est-à-dire **en 3ème ligne et plus** de traitement.

En l'absence de comparaison des anti-JAK entre eux, leur place par rapport à ces traitements ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient et ses préférences.

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 d'un anti-JAK 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 cancérogène, 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).

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF.</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge</b></p> <p>En l'absence de supériorité démontrée robuste et pertinente à un comparateur cliniquement pertinent disponible dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) dont au moins un anti-TNF, la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée <b>au maximum à 33 340 patients.</b>
<b>Demande de données</b>	La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser leur place dans la stratégie thérapeutique.
<b>Recommandations particulières</b>	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, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>9</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>12</b>
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité (dont qualité de vie)	13
3.3 Profil de tolérance	22
3.4 Données d'utilisation	33
3.5 Modification du parcours de soins	36
3.6 Programme d'études	36
<b>4. Discussion</b>	<b>38</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>42</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	42
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	43
5.3 Service Médical Rendu	43
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	44
5.5 Population cible	44
5.6 Demande de données	45
5.7 Autres recommandations de la Commission	45

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Novembre 2023

# 1. Contexte

Motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT			
<p><b>Précisions</b></p>	<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 bénéfique/risque par le PRAC ayant notamment mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables importants (MACE, TEV, 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 polyarthrite rhumatoïde : XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib). De plus, dans cette indication, la CT avait demandé une réévaluation de ces produits dans un délai de 3 ans après leur inscription.</p>			
<p><b>DCI (code ATC)</b></p> <p><b>Présentations concernées</b></p>	<p>tofacitinib (L04AA29)</p> <p><b>XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquettes aluminium PVC de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1)</li> </ul> <p><b>XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquettes aluminium PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 301 998 9 3)</li> </ul>	<p>baricitinib (L04AA37)</p> <p><b>OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 300 873 6 7)</li> <li>– plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 550 307 5 1)</li> </ul> <p><b>OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquettes thermoformées PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 300 873 9 8)</li> <li>– plaquettes thermoformées PVC polyéthylène</li> </ul>	<p>upadacitinib (L04AA44)</p> <p><b>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3)</li> </ul>	<p>filgotinib (L04AA45)</p> <p><b>JYSELECA 100 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 152 1 0)</li> <li>– 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 550 765 3 7)</li> </ul> <p><b>JYSELECA 200 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 152 2 7)</li> <li>– 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec</li> </ul>

		polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 84 comprimés (CIP : 34009 550 308 0 5)		fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 550 765 4 4)
<b>Listes con- cernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)			
<b>Laboratoire</b>	PFIZER (exploitant)	LILLY (exploitant)	ABBVIE (exploitant)	GALAPAGOS (exploitant)
<b>Indication concernée par l'évalua- tion</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « 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 antirhumatismaux (DMARDs) » A noter que XELJANZ (tofacitinib) est indiqué en association au MTX et ne peut être utilisé en monothérapie qu'en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque le méthotrexate est inadapté tandis que RINVOQ (upadactinib), OLUMIANT (baricitinib) et JYSELECA (filgotinib) peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.			
<b>AMM (Autori- sation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (centralisée) : 22/03/2017 (Polyarthrite rhu- matoïde ; 5 mg) Date des rectificatifs et teneur : 16/12/2019 (11 mg) PGR européen	Date initiale (centralisée) : 13/02/2017 (Polyarthrite rhu- matoïde) PGR européen	Date initiale (centralisée) : 16/12/2019 (Polyarthrite rhu- matoïde) PGR européen	Date initiale (centralisée) : 24/09/2020 (Polyarthrite rhu- matoïde) Rectificatif du 07/11/2022 : Ac- tualisation des informations concernant le risque sur la fer- tilité masculine suite aux résul- tats des études MANTA & MANTA-RAY PGR européen
<b>Conditions et statuts</b>	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospita- lière annuelle • XELJANZ 5 mg : prescrip- tion initiale et renouvelle- ment réservés aux spécialistes en rhumatolo- gie, en dermatologie, en hépatogastro-entérologie,	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à pres- cription initiale hospitalière annuelle • Prescription initiale et re- nouvellement réservés aux spécialistes en rhumatolo- gie, en dermatologie, en médecine interne ou en al- lergologie. – Statut particulier	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospita- lière annuelle. • Prescription initiale et re- nouvellement réservés aux spécialistes en rhumatolo- gie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatolo- gie, en allergologie ou en hépatogastro-entérologie.	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospi- talière annuelle. • Prescription initiale et re- nouvellement réservés aux spécialistes en rhu- matologie, en médecine in- terne et en hépatogastro- entérologie. – Statut particulier

	<p>en médecine interne ou en pédiatrie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• XELJANZ 11 mg : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.</li> </ul> <p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul>	<p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée est soit de 5 mg en comprimés pelliculés administrée deux fois par jour, soit de 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.	La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.	La dose recommandée est de 15 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.	La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'inhibiteurs sélectifs de Janus kinase (JAK).</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>			
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>– En Europe, il est pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en Allemagne, en Espagne et en Italie : dans l'indication de l'AMM,</li> <li>• au Royaume-uni : restriction aux formes sévères</li> </ul> <p>– Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>– En Europe, il est pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en Allemagne, en Espagne et en Italie : dans l'indication de l'AMM,</li> <li>• au Royaume-uni : restriction en cas d'échec à au moins un anti-TNF</li> </ul> <p>– Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>– En Europe, il est pris en charge, en Allemagne, au Royaume-uni en Espagne et en Italie : dans l'indication de l'AMM,</p> <p>– Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, il est pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en Allemagne et en Espagne : dans l'indication de l'AMM,</li> <li>– en Italie : en l'absence de facteur de risque tel que défini par le PRAC, restriction en echec à au moins un anti-TNF. En cas de facteurs de risque tels que définis par le PRAC,</li> </ul>

				<p>restriction en échec de toutes les alternatives remboursées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– au Royaume-uni : restriction uniquement en échec de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 csDMARDs en cas de maladie modérée à sévère</li> <li>• 1 bDMARD en cas de maladie sévère et de contre-indication au rituximab</li> <li>• 1 bDMARD et rituximab en cas de maladie sévère</li> </ul> </li> </ul> <p>Aux Etats-Unis, il n'est pas disponible.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	Il est également disponible dans le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite juvénile idiopathique et la rectocolite hémorragique.	Il est également disponible dans la dermatite atopique et a une indication AMM dans la pelade.	Il est également disponible dans le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale radiographique et non radiographique, la dermatite atopique et la rectocolite hémorragique.	Il est également disponible dans la rectocolite hémorragique.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Dans la polyarthrite rhumatoïde, ces 4 traitements ont obtenu un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. (Avis du 27 septembre 2017<sup>1</sup> pour XELJANZ, du 21 juin 2017<sup>2</sup> pour OLUMIANT, du 22 avril 2020<sup>3</sup> pour RINVOQ ainsi que du 10 mars 2021<sup>4</sup> et du 1er février 2023<sup>5</sup> pour JYSELECA).</p> <p>Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé leur utilisation après échec d'au moins une biothérapie (3<sup>ème</sup> ligne ou plus). De plus, elle avait souhaité les réévaluer dans un délai de 3 ans.</p> <p>A noter que pour JYSELECA en raison de toxicité potentielle sur la spermatogénèse, initialement l'indication remboursable a été limitée à la femme. En 2023, après réception des résultats des études MANTA et MANTA Ray, cette indication a été étendue à l'homme.</p>			

<sup>1</sup> HAS - Avis de la CT d'inscription de XELJANZ dans le PR du 27 septembre 2017 : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3)

<sup>2</sup> HAS - Avis de la CT d'inscription de OLUMIANT dans le PR du 21 juin 2017 : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2)

<sup>3</sup> HAS - Avis de la CT d'inscription de RINVOQ dans le PR du 22 avril 2020 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3181658/fr/rinvoq-upadacitinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3181658/fr/rinvoq-upadacitinib)

<sup>4</sup> HAS - Avis de la CT d'inscription de JYSELECA dans le PR du 10 mars 2021 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3242562/fr/jyseleca-filgotinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242562/fr/jyseleca-filgotinib)

<sup>5</sup> HAS - Avis de la CT d'extension d'indication de JYSELECA chez l'homme du 1er février 2023 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3412613/fr/jyseleca-filgotinib-rectocolite-hemorragique-et-polyarthrite-rhumatoide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412613/fr/jyseleca-filgotinib-rectocolite-hemorragique-et-polyarthrite-rhumatoide)

## Evaluation par la Com- mission

- Calendrier d'évaluation :
  - Date d'examen : 4 octobre 2023.
  - Date d'adoption : 25 octobre 2023.
  - Date d'audition des laboratoires : 29 novembre 2023.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de l'ANDAR (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde)
- Expertise externe : Oui

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique de nature auto-immune se manifestant principalement par une inflammation de la membrane synoviale avec une libération de médiateurs inflammatoires qui érodent le cartilage, l'os sous-chondral, la capsule articulaire et les ligaments. En plus des manifestations articulaires, il peut également y avoir des manifestations extra-articulaires comme des pneumopathies interstitielles diffuses.

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

Les patients atteints de PR souffrent de douleur, d'inconfort, de raideur, en particulier le matin, et d'invalidité potentiellement irréversible dans les membres touchés.

L'évolution de la PR est très variable et dépend de facteurs tels que l'âge, le sexe, les marqueurs biologiques de la maladie, les lésions articulaires initiales et les comorbidités associées. La PR provoque souvent une destruction progressive des structures articulaires sur quelques semaines à quelques années. Cependant, une évolution aiguë ou subaiguë de la maladie est possible chez 25% des patients. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

#### Épidémiologie<sup>6</sup>

En France, elle toucherait entre 0,5 % et 1 % de la population adulte. Avec les données d'ALD de la CNAM, il est estimé qu'environ 300 000 patients seraient atteints de polyarthrite rhumatoïde grave évolutive en France en 2023. Elle affecte majoritairement les femmes (environ 70 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans.

### 2.2 Prise en charge actuelle

#### Objectifs

Selon les recommandations françaises en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de 2018<sup>7</sup> et les recommandations européennes de l'*European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) actualisées en 2022<sup>8</sup>, l'objectif de la prise en charge est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur.

#### Traitements

Les recommandations françaises de la SFR et européennes de l'EULAR sont cohérentes et recommandent la stratégie thérapeutique ci-dessous.

La prise en charge repose sur la prescription précoce d'un traitement de fond (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* - DMARD) afin d'induire une rémission clinique et biologique. Il existe 3 grands groupes de traitement de fond :

<sup>6</sup> INSERM – Comprendre la polyarthrite rhumatoïde : <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/#:~:text=La%20polyarthrite%20rhumato%C3%AFde%20est%20une%20maladie%20auto%2Dimmunes%20qui%20touche.pic%20au-tour%20de%2045%20ans>.

<sup>7</sup> Daien C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 Mar;86(2):135-150.

<sup>8</sup> Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18.

- csDMARD (*Conventional Synthetic DMARD*) : méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine,
- bDMARD (biologic DMARD) : anti-TNF, anti-interleukines, Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T et anti-lymphocytes B.
- tsDMARD (targeted Synthetic DMARD) : anti-JAK

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. 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<sup>ère</sup> ligne de traitement de fond, les csDMARDs sont recommandés avec en 1<sup>ère</sup> intention, le méthotrexate. En cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés.

En 2<sup>ème</sup> ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic : un changement pour un autre csDMARD doit être considéré
- En présence de facteurs de mauvais pronostic : un bDMARD doit être ajouté et les anti-JAK peuvent être également considérés. Les bDMARD et tsDMARD doivent être utilisés préférentiellement en association avec un csDMARD. Chez les patients ne pouvant utiliser un csDMARD en association, un inhibiteur des interleukines 6 et les tsDMARD doivent être utilisés et peuvent avoir des avantages comparés aux autres bDMARD.

En 3<sup>ème</sup> ligne et plus, en cas d'échec d'un bDMARD ou d'un tsDMARD, un traitement par un autre bDMARD ou tsDMARD doit être considéré :

- Selon les recommandations EULAR de 2022, si le patient est en échec d'un anti-TNF ou un anti-IL6, il peut recevoir un traitement avec un mécanisme d'action différent ou recevoir un autre anti-TNF ou anti-IL6.
- Selon les recommandations SFR de 2018, Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. En cas d'échec primaire (absence d'amélioration suffisante à 3 mois ou d'obtention de la cible thérapeutique à 6 mois), un changement de mode d'action peut être privilégié.

En cas de rémission maintenue après arrêt des corticoïdes, une réduction des doses des thérapies ciblées (biologiques ou synthétiques) doit être considérée.

A noter que, dans les recommandations actualisées de l'EULAR ayant pris en compte les résultats de l'étude ORAL-SURVEILLANCE, il est précisé que la prescription des anti-JAK peut être considérée uniquement en prenant en compte les facteurs de risque pertinents associés (âge > 65 ans, les fumeurs actuels ou anciens fumeurs de longue durée, autres facteurs de risque cardiovasculaire, autres facteurs de risque de cancer, facteurs de risque d'événements thromboemboliques).

De plus, la Commission de Transparence recommande que les anti-JAK soient utilisés en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

- Traitements médicamenteux dans la PR active modérée à sévère en échec de traitement de fond antérieur

NOM (DCI)	NOM du laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Anti-TNF</b>				
<b>ENBREL (étanercept)</b> et ses biosimilaires	PFIZER	02/03/2005 (Inscription)	Important	ASMR II vs csDMARD
<b>HUMIRA (adalimumab)</b> et ses biosimilaires	ABBVIE	02/11/2005 (Inscription)	Important	ASMR II comme étanercept
<b>REMICADE (infliximab)</b> et ses biosimilaires	MSD France	26/04/2006 (Inscription)	Important	ASMR II comme autres anti-TNF
<b>CIMZIA (certolizumab pégol)</b>	UCB Pharma SA	10/03/2010 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres anti-TNF
<b>SIMPONI (golimumab)</b>	MSD France	01/02/2012 (Inscription)	Important	ASMR V vs autres anti-TNF
<b>Inhibiteurs d'interleukines</b>				
<b>ROACTEMRA IV (tocilizumab)</b> anti-IL 6	Roche	09/09/2009 (Inscription)	Important	ASMR V vs anti-TNF en 2 <sup>ème</sup> ligne ASMR II comme ORENCIA en 3 <sup>ème</sup> ligne ASMR IV vs adalimumab en monothérapie.
<b>ROACTEMRA SC (tocilizumab)</b> anti-IL 6	Roche	23/07/2014 (Inscription)	Important	ASMR V vs voie IV.
<b>KINERET (anakinra)</b> anti-IL 1	SwedishOrphan Biotech	11/06/2014 (Inscription)	Faible	ASMR V en dernier recours
<b>KEVZARA (sarilumab)</b> anti-IL 6	Sanofi-Aventis France	10/01/2018 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie
<b>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</b>				
<b>ORENCIA IV (abatacept)</b>	Bristol-Myers-Squibb	14/03/2012 (Inscription)	Important	ASMR II en échec d'au moins un anti-TNF comme MABTHERA
<b>ORENCIA SC (abatacept)</b>	Bristol-Myers-Squibb	04/12/2013 (Inscription)	Important	ASMR V en échec d'au moins un anti-TNF vs voie IV
<b>Anti-Lymphocyte B (CD20)</b>				
<b>MABTHERA (rituximab)</b> et ses biosimilaires	ROCHE	13/12/2006	Important	ASMR II en échec d'au moins un anti-TNF
<b>Inhibiteurs de Janus Kinase</b>				
<b>XELJANZ (tofacitinib)</b>	Pfizer	21/06/2017 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie

<b>OLUMIANT (baricitinib)</b>	Lilly	27/09/2017 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie
<b>RINVOQ (upadacitinib)</b>	Abbvie	22/04/2020 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie
<b>JYSELECA (filgotinib)</b>	Galapagos	10/03/2021 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie

Tous ces traitements sont pris en charge en France (publication au journal officiel).

#### – Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical dans le traitement de la PR est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

#### Efficacité

Les données d'efficacité spécifiques à chaque spécialité et retenues pour cette réévaluation sont détaillées dans les sous-parties correspondantes du paragraphe 3.2 Synthèse des données d'efficacité.

Les laboratoires ont également fourni d'autres données qui ne seront pas décrites dans cet avis :

- L'étude Liu et al de 2022<sup>9</sup> : il s'agit d'une méta-analyse conduite sur 3 essais cliniques randomisés incluant 2 290 patients ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib, du baricitinib et du filgotinib en monothérapie par rapport à leur association avec du MTX chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. En raison de limites méthodologiques liées à l'inclusion d'un faible nombre d'études et de l'absence de stratification sur les patients naïfs ou en échec de csDMARD, cette étude ne sera pas décrite.
- L'étude de Sung YK et al de 2021<sup>10</sup> : Il s'agit d'une méta-analyse bayésienne ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des bDMARD autres que les anti-TNF ainsi que les inhibiteurs de JAK chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde en échec d'anti-TNF (3<sup>ème</sup> ligne). Cependant, les hypothèses sous-jacentes nécessaires à la validité de ces comparaisons (notamment homogénéité et transitivité, prise en compte de tous les modificateurs d'effet) ne sont pas toutes respectées. En conséquence, les résultats ne seront pas détaillés.

<sup>9</sup> Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Sep 29;1

<sup>10</sup> Sung YK, Lee YH. Comparative effectiveness and safety of non-tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Aug;

## Tolérance

Les données de tolérance reposent sur le rapport du PRAC, les RCP, PSUR et PGR des produits.

Les autres données de tolérance ayant été préalablement analysées par l'EMA, ne seront pas redécrites dans cet avis

## Données d'utilisation

Les données d'utilisation retenues dans cet avis reposent sur les données issues du registre français MAJIK (extraction du 8 novembre 2022) et sur les données de ventes du GERS cumulées de l'année 2022. De plus, l'étude RA-BE-REAL d'utilisation du baricitinib est prise en compte pour cette évaluation.

Le laboratoire Lilly a également fourni une étude (non publiée) d'usage du baricitinib en vie réelle dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, rétrospective et basée sur l'observatoire « LTD » (*Longitudinal Treatment Dynamics*) d'IQVIA (cohorte de 47 millions de patients en officine de ville) avec pour objectif principal de comprendre le positionnement de baricitinib dans l'arsenal thérapeutique. Cependant en raison des limites inhérentes à ce type d'étude (risque de nomadisme du patient et irrégularité des passages en pharmacie), ces données ne seront pas décrites.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité (dont qualité de vie)

### 3.2.1 XELJANZ (tofacitinib)

Pour rappel, dans l'avis d'inscription de 2017, la Commission avait examiné les résultats d'analyse principale de 7 études de phase III randomisées en double aveugle comparatives : ORAL START, ORAL SCAN, ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY, ORAL SOLO, ORAL SYNC et ORAL STEP. Elle avait également demandé à être destinataire de l'étude d'extension ORAL Surveillance.

Dans le cadre de cette réévaluation, en termes de nouvelles données d'efficacité, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de phase IIIb/IV ORAL-SHIFT décrites ci-dessous.

De plus, le laboratoire a également fourni :

- les résultats de l'étude ORAL-SURVEILLANCE qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance du tofacitinib versus anti-TNF chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Compte-tenu du caractère exploratoire des critères d'efficacité, ceux-ci ne seront pas décrits. Les données de tolérance de cette étude sont à retrouver dans la partie profil de tolérance de cet avis.
- les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude DeFacTo (NCT02831855) (non publiée) : étude observationnelle en ouvert, prospective, multicentrique, conduite en France chez 310 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère en échec d'au moins un DMARD initiant un traitement par tofacitinib (entre janvier 2019 et janvier 2021) dont l'objectif principal était d'identifier les facteurs prédictifs du maintien thérapeutique du tofacitinib. L'objectif de cette étude ne rentrant pas dans le cadre de cette évaluation, les résultats ne seront pas décrits.
- Les résultats de l'étude Tasso et al<sup>11</sup> : étude observationnelle de vie réelle prospective, avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib et du baricitinib jusqu'à 24 mois de

<sup>11</sup> Tasso M et al. Effectiveness and safety profile of tofacitinib and baricitinib in rheumatoid arthritis patients: results from a 24-month real-life prospective study in Southern-Italy. *Reumatismo*. 2022 Dec 29;74(3).

suivi chez 68 patients atteints de PR dans le Sud de l'Italie. En raison du faible nombre de patients inclus et du manque de transposabilité de cette étude en raison de l'inclusion de patients issus d'une seule région non française, ces données ne seront pas décrites.

- Les résultats de l'étude Boyadzhieva et al<sup>12</sup> : étude observationnelle conduite de manière prospective, en Bulgarie, entre 2012 et 2020 chez 174 patients naïfs de biothérapies et dont l'objectif était d'évaluer la qualité de vie de patients traités par différents bDMARD et le tofacitinib. En raison du faible nombre de patients inclus, et du manque de transposabilité de cette étude en raison de l'inclusion de patients issus d'une seule région non française, ces données ne seront pas décrites.

### 3.2.1.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la commission

Les résultats précédemment analysés par la Commission sont rappelés ci-dessous.

#### Etudes ORAL START, ORAL SCAN, ORAL STANDARD, ORAL STRATEGY, ORAL SOLO, ORAL SYNC et ORAL STEP

Le laboratoire a également fourni	Population et durée de l'étude	Intervention vs comparateur(s)	Résultats sur les critères avec gestion du risque alpha*
<b>ORAL-START (NCT01039688)</b>	956 patients naïfs de MTX (1 <sup>ère</sup> ligne, hors AMM),  Durée : 2 ans	En monothérapie : – tofacitinib 5 mg X2/jour – tofacitinib 10 mg X2/jour – vs MTX	– A 6 mois, supériorité vs MTX sur : • la progression structurale (variation du score mTSS) <sup>13</sup> (CDJP <sup>14</sup> ) • la réponse clinique (% répondeur ACR70) (CDJP)  – A 2 ans : suggestion du maintien de l'efficacité sur ces deux critères
<b>ORAL-SCAN (NCT00847613)</b>	797 patients en échec de MTX (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)  Durée : 2 ans	En association au MTX : – tofacitinib 5 mg X2/jour – tofacitinib 10 mg X2/jour – vs Placebo	– A 6 mois, supériorité vs placebo sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20 <sup>15</sup> ) (CDJP)
<b>ORAL-STANDARD (NCT00853385)</b>	717 patients en échec de MTX (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)  Durée : 1an	En association au MTX : – tofacitinib 5 mg X2/jour – tofacitinib 10 mg X2/jour – vs Placebo	– A 6 mois, supériorité vs placebo sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI <sup>17</sup> ) (CDJP)

<sup>12</sup> Boyadzhieva V, et al. Quality of life and disease activity of patients with rheumatoid arthritis on tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug therapies. *Rheumatol Int.* 2022 Oct;42(10):1775-1783.

<sup>13</sup> Score total de Sharp évaluant la progression radiologique modifié allant de 0-448, plus le score est élevé plus les dommages articulaires sont importants. Il s'agit de la somme du score d'érosion osseuse (quantifié de 0 à 280) sur 44 articulations et du score de pincement de l'interligne articulaire (quantifié de 0 à 168) sur 42 articulations.

<sup>14</sup> CDJP = Critère de jugement principal

<sup>15</sup> La réponse ACR (*American College of Rheumatology*) mesure la réponse clinique. Elle est évaluée selon l'échelle qui comprend 7 variables : nombre d'articulations douloureuses mesuré sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées mesuré sur 28 articulations, marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP ou VS), évaluation de la douleur par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (EVA), évaluation par le patient de sa fonction physique (selon l'indice HAQ-DI). Une réponse ACR 20, 50 et 70 correspondent respectivement à une amélioration de 20%, de 50 % et de 70 %.

<sup>17</sup> L'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de santé évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions représentatives de l'ensemble de l'activité fonctionnelle du patient au quotidien. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle alors qu'une diminution est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle.

		– adalimumab <sup>16</sup>	• l'activité de la maladie (% de patients avec score DAS28-VS<2,6 <sup>18</sup> ) (CDJP)
<b>ORAL-STRATEGY (NCT02187055)</b>	1146 patients en échec de MTX (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)  Durée : 1an	En monothérapie ou en association au MTX : – tofacitinib 5 mg X2/jour en association au MTX vs adalimumab + MTX – tofacitinib 5 mg en monothérapie vs tofacitinib 5 mg X2/jour en association au MTX	– A 6 mois, non-infériorité en association au MTX vs adalimumab en association au MTX sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR50) (CDJP)
<b>ORAL-SOLO (NCT00814307)</b>	610 patients en échec de DMARD (2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne et plus) : – en échec de csDMARD (77%) – en échec de bDMARD (23%)  Durée :6 mois	En monothérapie (antimalarique autorisé) : – tofacitinib 5 mg X2/jour – tofacitinib 10 mg X2/jour – vs placebo	– A 3 mois, supériorité vs placebo sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI) (CDJP)
<b>ORAL-SYNC (NCT00856544)</b>	792 patients en échec de DMARD (2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne et plus) : – en échec de csDMARD (90,5 %) – en échec de bDMARD (9,5%)  Durée : 1 an	En association aux csDMARD : – tofacitinib 5 mg X2/jour – tofacitinib 10 mg X2/jour – vs placebo	– A 3 mois, supériorité vs placebo sur : • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI) (CDJP) – A 6 mois, supériorité vs placebo sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • l'activité de la maladie (% de patients avec score DAS28-VS <2,6) (CDJP)
<b>ORAL-STEP (NCT00960440)</b>	399 patients en échec de bDMARD (3 <sup>ème</sup> ligne et plus)  Durée : 6 mois	En association au MTX (antimalarique autorisé) : – tofacitinib 5 mg X2/jour – tofacitinib 10 mg X2/jour – vs placebo	– A 3 mois, supériorité vs placebo sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI),

\*Seuls les résultats du tofacitinib à la posologie de l'AMM (5 mg) sont présentés

### 3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation ORAL-SHIFT (NCT02831855)

#### Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase 3b/4, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en 2 périodes, en ouvert puis en double aveugle, en groupes parallèles ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib 11 mg une fois par jour en monothérapie après arrêt du méthotrexate comparé au tofacitinib en association au méthotrexate chez les patients ayant atteint le critère de *Low Disease Activity* (défini par un score CDAI≤10<sup>19</sup>) après un traitement par tofacitinib en association au méthotrexate.

<sup>16</sup> Comparaison secondaire ne permettant pas de conclure formellement

<sup>18</sup> Le score DAS28 permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS > 5,1 signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS ≤ 3,2 indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS < 2,6 indique la rémission de la maladie.

<sup>19</sup> L'indice d'activité clinique de la maladie évalue la rémission clinique de la PR. Il s'agit de la somme numérique de quatre scores individuels : (nombre d'articulations douloureuses/28 articulations, nombre d'articulations gonflées/28 articulations, évaluation de

Après une phase en ouvert de rodage de 24 semaines lors de laquelle 694 patients ont été inclus pour recevoir du tofacitinib 11mg en association au méthotrexate, 530 patients d'entre eux ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit du tofacitinib en monothérapie, soit du tofacitinib en association au méthotrexate.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du DAS28-VS entre S24 et S48. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Résultats

Les patients inclus étaient atteints de polyarthrite modérée à sévère, avaient 56,3 ans en moyenne et il s'agissait principalement de femmes (77,2 %). Les patients étaient tous en échec du méthotrexate et 44,4 % d'entre eux étaient en échec de bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus)

Entre la randomisation et la semaine 48, la non-infériorité du tofacitinib en monothérapie a été démontrée par rapport au tofacitinib en association au méthotrexate avec une borne de non-infériorité fixée à 0,6 en ITT : 0,30 vs 0,02 ;  $\Delta = 0,30$  (IC<sub>95%</sub> = [0,12 ; 0,48] ; p=0,0005) chez les patients considérés comme répondeurs à un traitement initial par tofacitinib en association au méthotrexate. L'analyse de sensibilité en per protocole a suggéré le même résultat.

### 3.2.2 OLUMIANT (baricitinib)

Pour rappel, dans l'avis d'inscription de 2017, la Commission avait analysé les résultats d'analyse principale de 4 études de phase III randomisées en double aveugle comparatives : RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON et RA-BEGIN. Elle avait également demandé à être destinataire de l'étude d'extension RA-BEYOND.

Dans le cadre de cette réévaluation, en termes de nouvelles données d'efficacité, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude d'extension à long terme RA-BEYOND à 240 semaines.

Le laboratoire a également fourni :

- Deux analyses post-hoc de l'étude RA-BEAM<sup>20,21</sup> ayant pour objectif d'évaluer l'impact du baricitinib sur la douleur. En raison de la faiblesse méthodologique de ces analyses non prévues au protocole, sur des critères exploratoires, ces résultats ne seront pas présentés.
- Une analyse post-hoc<sup>22</sup> issue des études RA-BEAM et RA-BUILD afin d'évaluer si l'utilisation concomitante de csDMARDs ou de corticostéroïdes modifie la réponse ou le profil de tolérance de baricitinib chez des patients atteints de PR. En raison de la faiblesse méthodologique de ces analyses non prévues au protocole, sur des critères exploratoires, ces résultats ne seront pas présentés.

De plus, l'étude RA-BALANCE, étude de phase III multicentrique, en double aveugle ayant pour objectif de comparer l'efficacité du baricitinib vs placebo chez les patients atteints de PR modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate au méthotrexate et n'ayant jamais été traités par un bDMARD (2<sup>ème</sup> ligne) en raison de son manque de transposabilité (étude conduite uniquement en Argentine, au Brésil

---

l'activité de la maladie par le patient et par le médecin (EVA). Le CDAI varie de 0 à 76. La rémission CDAI est définie pour un score  $\leq 2,8$ .

<sup>20</sup> Taylor, et al. Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Metho-trexate: Results from the RA-BEAM Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 2019;8: 831

<sup>21</sup> Fautrel, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: exploratory analyses from RA-BEAM. *Journal of Clinical Medicine*, 2019;8:1394

<sup>22</sup> Van Vollenhoven, et al. Safety and efficacy of baricitinib in patients receiving conventional syn-thetic disease modifying antirheumatic drugs and/or corticosteroids. *Rheumatol Ther.*, 2018;5:525–36

et en Chine). De plus, elle n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport aux études déjà décrites.

### 3.2.2.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la commission

Les résultats précédemment analysés par la Commission sont rappelés ci-dessous.

#### Etudes RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON et RA-BEGIN

	Population et durée de l'étude	Intervention vs comparateur(s)	Résultats sur les critères avec gestion du risque alpha
<b>RA-BEGIN (NCT01711359)</b>	584 patients naïfs de MTX (1 <sup>ère</sup> ligne, hors AMM),  Double aveugle : S52	En monothérapie et en association au MTX : – baricitinib 4mg – vs placebo	– A S24, non-infériorité en mono et en asso vs MTX sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP), – A S24, supériorité vs MTX sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20), • l'activité de la maladie (variation du score DAS28), • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI),
<b>RA-BEAM (NCT01710358)</b>	1307 patients en échec de MTX (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)  Double aveugle : S52	En association au MTX : – baricitinib 4 mg – vs placebo – vs adalimumab	– A S12, supériorité vs MTX seul sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP), • l'activité de la maladie (Variation du score DAS28, % de patients avec score SDAI ≤ 3,3 <sup>23</sup> ) • la durée du dérouillage matinal et sévérité des raideurs matinales • la fatigue (niveau moyen de la fatigue la plus intense observée) • la douleur articulaire  – A S12, non infériorité et supériorité vs adalimumab + MTX sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20)  – A S24, supériorité vs MTX seul sur : • la progression structurale (variation du score mTSS)
<b>RA-BUILD (NCT01721057)</b>	684 patients en échec à au moins un csDMARD (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)  Double aveugle : S24	En monothérapie ou en association au csDMARD : – baricitinib 4mg – baricitinib 2 mg – vs placebo	– A S12, supériorité vs csDMARD seul sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI), • l'activité de la maladie (variation du score DAS28, % de patients SDAI I ≤ 3,3)
<b>RA-BEACON (NCT01721044)</b>	527 patients en réponse inadéquate à au moins un anti-TNF (3 <sup>ème</sup> ligne et plus).  Double aveugle : S24	En monothérapie ou en association au csDMARD : – baricitinib 4mg – baricitinib 2 mg – vs placebo	– A S12, supériorité vs csDMARD seul : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI), • l'activité de la maladie (variation du score DAS28, % de patients SDAI I ≤ 3,3)

<sup>23</sup> Simple Disease Activity Index = somme algébrique de 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et de synovites (28 articulations sont testées) l'évaluation globale du patient et du thérapeute sur une échelle visuelle analogique et le dosage de la CRP. Une PR est très active lorsque le SDAI est > 40, modérément active lorsque le SDAI est ≥ 20 et < 40, peu active lorsque le SDAI est < 20, en rémission lorsque le SDAI < 5.

### 3.2.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation RA-BEYOND (NCT01885078)

#### Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, d'extension à long terme, en ouvert, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baricitinib chez les patients atteints de PR pendant 84 mois (7 ans). Les patients qui pouvaient intégrer l'étude RA-BEYOND ont été ceux ayant participé et terminé la période de traitement de l'étude de phase II JADA et des études de phase III, RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON, RA-BEGIN et RA-BALANCE.

#### Résultats

Au total, 2876 patients ont été inclus avec seulement 415 patients ayant terminé l'étude en raison principalement de l'arrêt anticipé de l'étude par le sponsor, suite à l'atteinte des objectifs de l'étude de manière anticipée. A noter que sur ces 2876 patients, 14,2 %, l'ont arrêté pour cause d'effets indésirables. La durée médiane d'exposition a été d'environ 5 ans.

L'analyse des données d'efficacité est uniquement descriptive en l'absence de test d'hypothèses. A titre exploratoire, les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité sur les critères de réponse ACR20, ACR50, ACR70, l'activité de la maladie (DAS28, CDAI et SDAI), la capacité fonctionnelle (HAQ-DI), la durée et sévérité du dérouillage matinale et la progression structurale (mTSS).

### 3.2.3 RINVOQ (upadacitinib)

Pour rappel, dans l'avis de 2020, la Commission avait examiné les résultats d'analyse principale de 4 études de phase III randomisées en double aveugle comparatives : SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT et SELECT-BEYOND. Elle avait également demandé à être destinataire des résultats finaux relatifs aux phases d'extensions à long terme de ces études.

Dans le cadre de cette réévaluation, en termes de nouvelles données d'efficacité, le laboratoire a fourni :

- les résultats d'extension à long terme des 4 études précédemment analysées par la Commission.
- les résultats de l'analyse principale de l'étude SELECT-CHOICE à la semaine 24.

De plus, le laboratoire a également fourni :

- une analyse post-hoc de l'étude SELECT-COMPARE<sup>24</sup> ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib. En raison de la faiblesse méthodologique de cette analyse non prévue au protocole, ces résultats ne seront pas présentés.
- Une analyse post-hoc de l'étude SELECT-CHOICE<sup>25</sup> ayant pour objectif d'évaluer la qualité de vie de l'upadacitinib vs l'abatacept. En raison de la faiblesse méthodologique de cette analyse non prévue au protocole, et des critères exploratoires analysés, ces résultats ne seront pas présentés.

<sup>24</sup> Eduardo Mysler, et al Impact of initial therapy with upadacitinib or adalimumab on achievement of 48-week treatment goals in patients with rheumatoid arthritis: *post hoc* analysis of SELECT-COMPARE, *Rheumatology*, Volume 62, Issue 5, May 2023,

<sup>25</sup> Bergman M, et al. Patient-reported outcomes of upadacitinib versus abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 12- and 24-week results of a phase 3 trial. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jun 24;24(1):155.

### 3.2.3.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la commission

Les résultats précédemment analysés par la Commission sont rappelés ci-dessous.

#### Etudes SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND

	Population et durée de l'étude	Intervention vs comparateur(s)	Résultats sur les critères avec gestion du risque alpha*
<b>SELECT-MONOTHERAPY (NCT01877668)</b>	648 patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (2 <sup>ème</sup> ligne ou plus), – Double aveugle : S14 – Extension en ouvert : S260	En monothérapie : – upadacitinib 15 mg – upadacitinib 30 mg – MTX	– A S14, supériorité vs MTX sur : • l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2 (CDJP), variation du score DAS28, % de patients avec score DAS28<2,6), • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI), • la réponse clinique (% répondeur ACR20), • la variation du dérouillage matinal • la qualité de vie (variation du SF-36 PCS).
<b>SELECT-COMPARE (NCT01882439)</b>	1 629 patients en réponse inadéquate au MTX (2 <sup>ème</sup> ligne et plus) – Double aveugle : S48 – Extension en ouvert : S260	En association au MTX : – upadacitinib 15 mg – vs adalimumab – vs placebo	– A S12, supériorité vs MTX seul sur : • l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2, Variation du score DAS28, % de patients avec score DAS28<2,6 (CDJP), % de patients CDAI I ≤ 10) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI), • la réponse clinique (% répondeur ACR20), • la qualité de vie (variation du SF-36 PCS). • la variation du dérouillage matinal • la fatigue (variation de FACIT-F <sup>26</sup> )  – A S12, non infériorité vs adalimumab + MTX sur : • L'activité de la maladie (% de patients avec score DAS28≤3,2)  – A S26, supériorité vs MTX seul sur : • la progression structurale (variation du score mTSS et % de patients avec variation du score mTSS ≤ 0)
<b>SELECT-NEXT (NCT01882439)</b>	661 patients en réponse inadéquate à au moins un csDMARD (2 <sup>ème</sup> ligne et plus) – Double aveugle : S12 – Extension en ouvert : S260	En association aux csDMARD : – upadacitinib 15 mg – upadacitinib 30 mg – vs placebo	– A S12, supériorité vs csDMARD seul sur : • l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2, Variation du score DAS28, % de patients avec score DAS28<2,6 (CDJP), % de patients CDAI I ≤ 10) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI), • la réponse clinique (% répondeur ACR20), • la qualité de vie (variation du SF-36 PCS). • la variation du dérouillage matinal • la fatigue (variation de FACIT-F)
<b>SELECT-BEYOND (NCT01882439)</b>	499 patients en réponse inadéquate à au moins un bDMARD (3 <sup>ème</sup> ligne et plus). – Double aveugle : S24 – Extension en ouvert : S260	En association aux csDMARD : – upadacitinib 15 mg – upadacitinib 30 mg – vs placebo	– A S12, supériorité vs csDMARD seul : • l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2 (CDJP), variation du score DAS28) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI), • la réponse clinique (% répondeur ACR20), • la qualité de vie (variation du SF-36 PCS)

\*Seuls les résultats de l'upadacitinib à la posologie de l'AMM (15 mg) sont présentés

<sup>26</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Il comprend 13 items cotés chacun de 0 à 4. Plus le score est élevé plus le niveau de fatigue est faible

### 3.2.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

#### Etude SELECT-CHOICE (NCT03104374)

##### Méthode

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique comparative randomisée, en double aveugle et dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'upadacitinib 15 mg en association à un csDMARD *versus* l'abatacept en association à un csDMARD chez 613 patients en réponse inadéquate à au moins un bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus).

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 24 semaines avec un suivi en ouvert jusqu'à 5 ans.

L'étude a débuté le 26/05/2017 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03/09/2019.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir le

- Groupe upadacitinib (n = 303) : upadacitinib 15 mg, 1 fois par jour par voie orale.
- Groupe abatacept (n = 309) : abatacept IV au jour 1, puis à S2, S4, S8, S12, S16 et S20 (posologie de l'AMM)

La randomisation a été stratifiée selon le nombre de traitements antérieurs de bDMARD et la localisation géographique.

Le critère d'évaluation principal a été la variation du score d'activité de la maladie (DAS28) à S12 par rapport à l'inclusion (objectif de non-infériorité).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :

1. Variation du score d'activité de la maladie (DAS28) à S12 par rapport à l'inclusion (supériorité)
2. Proportion de patients en rémission clinique à S12 (supériorité) – la rémission clinique est définie comme DAS28 < 2,6

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

##### Résultats

Les patients adultes inclus avaient 55,6 ans et le diagnostic de PR était établi depuis 12,1 ans en moyenne. Il s'agissait majoritairement de femmes (82 %). Le csDMARD concomitant le plus utilisé était le méthotrexate (82,7 %). Les patients avaient reçu un seul bDMARD pour une majorité d'entre eux (66,7 %). A noter que les patients du groupe abatacept avaient reçu plus de bDMARD (34 % ont reçu 2 ou 3 bDMARD) que les patients du groupe upadacitinib (30,7 % ont reçus 2 ou 3 bDMARD).

Un total de 549 patients a complété l'étude jusqu'à S24 : 273 patients (90,1%) dans le groupe UPA15 et 276 (89,3%) dans le groupe ABA.

A la semaine 12, l'upadacitinib a démontré :

- Sa non-infériorité sur la variation du score d'activité de la maladie DAS28 par rapport à l'inclusion à S12 : -2,52 vs -2,00 ;  $\Delta = -0,52$  (IC<sub>95%</sub> = [-0,69 ; -0,35] ; p<0,001) avec une marge de non-infériorité de 0,6. Les analyses de sous-groupes pré-spécifiées sur les critères de randomisation sont cohérents (notamment le nombre de bDMARD antérieurs) avec l'analyse principale.
- Sa supériorité sur la variation du score d'activité de la maladie DAS28 par rapport à l'inclusion à S12 : -2,52 vs -2,00 ;  $\Delta = -0,52$  (IC<sub>95%</sub> = [-0,69 ; -0,35] ; p<0,001) ;
- Sa supériorité sur le % de patient atteignant une rémission clinique définie par un DAS28 < 2,6 : 30,0 % vs 13,3 % ;  $\Delta = 16,7$  % (IC<sub>95%</sub> = [10,4 ; 23,2] ; p<0,001)

Des évaluations de la qualité de vie en utilisant le SF-36 et l'EQ-5D-5L ont été réalisées à la semaine 24. En raison de leur caractère exploratoire, ces résultats ne seront pas décrits.

## Données d'extension à long terme de SELECT-MONOTHERAPY (S260), SELECT-COMPARE (S156), SELECT-NEXT (S260), SELECT-BEYOND (S260)

Les résultats d'extension à long terme de ces 4 études ont suggéré un maintien de l'efficacité sur l'activité de la maladie et la réponse clinique.

### 3.2.4 JYSELECA (filgotinib)

Pour rappel, dans les avis de 2021 et 2023, la Commission avait examiné les résultats d'analyse principale de 2 études de phase III randomisées, comparatives en double aveugle : l'étude FINCH1 et l'étude FINCH 2 et les résultats de l'étude d'extension à long terme de DARWIN 3.

De plus, elle avait également analysé les résultats de l'analyse d'une méta-analyse en réseau (NMA) ayant comparé l'efficacité et la tolérance du filgotinib + csDMARD par rapport aux autres traitements de fond (bDMARD et tsDMARD) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un csDMARD +/- bDMARD (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement).

Elle avait également demandé à être destinataire des résultats finaux relatifs aux phases d'extension à long terme de ces études qui ne sont toujours pas disponibles.

Le laboratoire a également fourni :

- une analyse post-hoc<sup>27</sup> réalisée à partir de l'ensemble des études du développement clinique effectué dans la PR évaluant l'efficacité et la tolérance du filgotinib 100 mg et 200 mg, chez les patients âgés de 65 ans et plus, en comparaison aux patients plus jeunes. En raison de la faiblesse méthodologique de cette analyse non prévue au protocole, ces résultats ne seront pas présentés.
- Une publication identifiée à l'aide d'une recherche bibliographique, l'étude Wang et al<sup>28</sup>, une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib chez des patients atteints de PR et ayant une réponse insuffisante au méthotrexate ou à un autre traitement DMARDs (2<sup>ème</sup> ligne et plus). Les études inclus dans cette analyse correspondent aux études pivot du filgotinib déjà analysées par la Commission, cette étude ne sera pas présentée car elle n'apporte pas plus d'informations robustes par rapport aux données disponibles.

#### 3.2.4.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la commission

Les résultats précédemment analysés par la Commission sont rappelés ci-dessous.

##### Études FINCH I et FINCH 2

	Population et durée de l'étude	Intervention vs comparateur(s)	Résultats sur les critères avec gestion du risque alpha*
<b>FINCH I (NCT02889796)</b>	1759 patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX et naïf de bDMARD (2 <sup>ème</sup> ligne) - Double aveugle : S52	En association au MTX : - filgotinib 100 mg - filgotinib 200 mg - vs placebo - vs adalimumab	- A S12, supériorité vs MTX sur : <ul style="list-style-type: none"><li>• la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP)</li><li>• l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2, % de patients avec score DAS28 &lt; 2,6),</li><li>• la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI),</li></ul> - A S12, non-infériorité vs adalimumab + MTX sur : <ul style="list-style-type: none"><li>• l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2)</li></ul>

<sup>27</sup> Buch M, et al. Clinical Outcomes of Filgotinib in Patients with RA Aged ≥65 Years: A Post Hoc Subgroup Analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials and Ongoing Long-Term Extensions [abstract]. s.l. : Arthritis Rheumatol., 2022. 74 (suppl 9).

<sup>28</sup> Wang et al. Efficacy and safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): A meta-analysis of randomized controlled trials. J ARP Rheumatol. 2022 (16)

	– Extension en ouvert : NR		– A S24, supériorité vs MTX sur ; • la progression structurale (variation du score mTSS et % de patients avec variation du score mTSS ≤ 0)
<b>FINCH II (NCT02873936)</b>	449 patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un bDMARD (3 <sup>ème</sup> ligne et plus) – Double aveugle : 24 – Extension en ouvert : NR	En association au MTX : – filgotinib 100 mg – filgotinib 200 mg – vs placebo	– A S12, supériorité vs MTX sur : • la réponse clinique (% répondeur ACR20) (CDJP) • l'activité de la maladie (% de patients avec DAS28 ≤ 3,2) • la capacité fonctionnelle (variation d'HAQ-DI),

\*Seuls les résultats du filgotinib à la posologie de l'AMM (200 mg) sont présentés

### Etude DARWIN 3 (NCT02065700)

L'étude DARWIN 3 est une étude de phase II, de suivi, multicentrique, internationale, en ouvert, qui évalue la tolérance et le maintien de l'efficacité à long terme du filgotinib chez les patients atteints de PR modérée à sévère ayant terminé une des deux études de phase II DARWIN 1 ou 2. Au total 739 patients ont été inclus et les résultats à la semaine 156 ont suggéré un maintien de l'efficacité sur la réponse ACR et la variation du score DAS28.

### Métanalyse en réseau (non publiée)

L'objectif de cette métanalyse était de comparer l'efficacité et la tolérance du filgotinib + csDMARD par rapport aux autres traitements de fond (bDMARD et tsDMARD) chez des patients atteints de PR active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate à un csDMARD +/- bDMARD (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement). Les résultats sur la plupart des analyses suggèrent l'absence de différence entre les traitements étudiés en termes de réponse ACR et d'obtention d'une rémission.

#### 3.2.4.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Sans objet.

## 3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance précédemment examinées par la Commission ne seront pas détaillées dans cet avis. Ces résultats ainsi que les conclusions correspondantes sont disponibles dans les précédents avis de la CT <sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>. Seules les nouvelles données de tolérance identifiées et fournies à l'appui de cette réévaluation seront présentées.

### 3.3.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK<sup>29</sup>

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

<sup>29</sup> 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.

(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.

### 3.3.1.1 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.

### 3.3.1.2 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 $\alpha$** . 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 supplémentaire<sup>30</sup>. Les patients devaient recevoir une dose stable de

<sup>30</sup> Les facteurs de risques cardiovasculaires étaient définie comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, HDL <40 mg/dl, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents 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'étanercept 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 l'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-années. 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.
  - 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

---

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.

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 <sup>a</sup>	Tous les tofacitinib <sup>b</sup>	Inhibiteur du TNF (TNFi)
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>IM fatal<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>IM non fatal<sup>c</sup></b>				
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)	
<b>MTEV<sup>d</sup></b>				
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)	
<b>EP<sup>d</sup></b>				
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)	
<b>TVP<sup>d</sup></b>				
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<sup>a</sup>

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour <sup>b</sup>	Tous les tofacitinib <sup>c</sup>	Inhibiteur du TNF (TNFi)
<b>Tumeurs malignes (sauf CCNM)</b>				
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)	
<b>Cancer du poumon</b>				
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)	
<b>Lymphome</b>				
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)	
<b>CCNM</b>				
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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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/mm<sup>3</sup>** ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm<sup>3</sup> chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm<sup>3</sup> 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 %.

### 3.3.1.3 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'ETEV avec le baricitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF $\alpha$  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 restrictive<sup>31</sup>. « 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  $\geq 50$  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 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

<sup>31</sup> 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.

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).

### 3.3.2 Profil de tolérance de chaque anti-JAK

#### 3.3.2.1 tofacitinib (XELJANZ)

##### 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, histoplasme, 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 %).

##### Données issues du PGR

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

###### Risques importants identifiés

- Événements thromboemboliques veineux (EP, TVP)
- Infections graves et autres infections importantes
- Réactivation de l'Herpes zoster

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

### 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.

#### 3.3.2.2 baricitinib (OLUMIANT)

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le baricitinib sont l'augmentation du LDL-cholestérol (26,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (16,9 %), les céphalées (5,2 %), l'Herpes simplex (3,2 %) et les infections des voies urinaires (2,9 %). Des cas de pneumonies graves et de zonas graves sont survenus de façon peu fréquente chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

### Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de OLUMIANT (baricitinib) (version 18.2, janvier 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zona</li> <li>- Evènements thrombo-emboliques veineux</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs malignes (incluant les lymphomes et les tumeurs malignes induites par des virus tel que les cancers du col utérin et de nombreux cancers oropharyngés)</li> <li>- Infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose, les infections à Candida et la leucoencéphalopathie multifocale progressive)</li> <li>- Myélosuppression (agranulocytose)</li> <li>- Myopathie incluant les rhabdomyolyses</li> <li>- Potentiel à induire des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evènements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) consécutifs à une hyperlipidémie</li> <li>- Malformations fœtales après exposition in utero</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance à long-terme</li> <li>- Utilisation dans la population très âgée (≥ 75 ans)</li> <li>- Utilisation chez les patients présentant des signes d'hépatite B ou d'hépatite C</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant des antécédents ou des symptômes de maladie lymphoproliférative</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant une pathologie maligne active, récente ou en rechute</li> <li>- Utilisation dans la population pédiatrique</li> </ul>

### Données issues des PSURS

Selon le dernier PSUR mis à disposition couvrant la période du 14 août 2022 au 13 février 2023, depuis sa commercialisation (débutée en 2017), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023 à OLUMIANT (baricitinib) était d'environ 363 500 patients-années toute indication confondue dont 59 400 patients-années pendant la période couverte par ce dernier PSUR. Concernant les données cumulatives des événements indésirables (EI) post-commercialisation, 14 505 EI ont été rapportés, dans le cadre de la notification spontanée, depuis sa mise sur le marché et 2 771 EI à travers les études post-commercialisation.

#### 3.3.2.3 upadacitinib (RINVOQ)

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

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥2 % des patients dans au moins une des indications avec le taux le plus élevé parmi les indications présentées) avec l'upadacitinib 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,5 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (8,6 %), l'augmentation de l'alanine transaminase (4,3 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %), la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %), l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %) et l'hypercholestérolémie (2,2 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections graves.

Le profil de tolérance de l'upadacitinib lors d'un traitement à long terme a été généralement similaire au profil de tolérance de la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.

### Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 13.3, février 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose</li> <li>- Zona</li> <li>- Cancer cutané non-mélanome</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur maligne (hors cancer cutané non-mélanome)</li> <li>- Evénement indésirable cardiovasculaire majeur (MACE)</li> <li>- Evénement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)</li> <li>- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse</li> <li>- Malformation fœtale après une exposition in utero</li> <li>- Fractures</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus</li> <li>- Utilisation chez les patients présentant une infection chronique par l'hépatite B ou C non traitée</li> <li>- Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée</li> <li>- Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère</li> <li>- Tolérance à long terme</li> <li>- Tolérance à long terme chez les adolescents présentant une dermatite atopique</li> </ul>

## Données issues des PSURS

Selon le dernier PSUR mis à disposition couvrant la période du 16 août 2022 au 15 février 2023, depuis sa commercialisation (débutée en 2019), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023 à RINVOQ (upadacitinib) était de 310 000 patients-année dont 90 916 patients-année pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

Concernant les données cumulatives des événements indésirables post-commercialisation, 21 098 EI (11 813 cas) ont été rapportés depuis sa mise sur le marché.

### 3.3.2.4 filgotinib (JYSELECA)

#### Données issues du RCP (cf. RCP pour plus de précision)

Polyarthrite rhumatoïde

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %), les sensations vertigineuses (1,2 %) et la lymphopénie (1,0 %). Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III.

#### Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de JYSELECA (filgotinib) (version 6.0, octobre 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Infections opportunistes et graves</li><li>- Zona</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Embryo-létalité et tératogénicité</li><li>- Tumeurs</li><li>- Événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)</li><li>- Perforation gastro-intestinale</li><li>- Cancer cutané (hors mélanome)</li><li>- Événement cardiovasculaire majeur (MACE)</li><li>- Hyperlipidémie</li><li>- Zona</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation chez le patient présentant des signes d'infection chronique non traitée par le virus de l'hépatite B ou C</li><li>- Effet sur l'efficacité des vaccins</li><li>- Utilisation chez le patient très âgé (&gt;75 ans)</li></ul>

## Données issues des PSURS

Selon le dernier PSUR mis à disposition couvrant la période du 24 mars 2022 au 23 septembre 2022, depuis sa commercialisation (débutée en 2020), l'exposition mondiale cumulée des patients au 23 septembre 2022 à JYSELECA (filgotinib) était de 17 172 patients-années dont 9 515 patients-années pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

## 3.4 Données d'utilisation

### 3.4.1 Données d'utilisation de la classe des anti-JAK

#### Données issues de l'observatoire MAJIK – Extraction du 8 novembre 2022 (non publié)

L'observatoire MAJIK est un registre français mis en place par la SFR dont l'objectif est d'évaluer en vie réelle l'utilisation, l'efficacité et les risques des inhibiteurs de JAK chez les patients traités pour spondyloarthrite, rhumatisme psoriasique et polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique longitudinale mise en place par la Société Française de Rhumatologie. Les

données sont disponibles pour l'upadacitinib, le filgotinib et le baricitinib. Aucun rapport concernant le tofacitinib n'a été fourni pour cette réévaluation.

A la date d'extraction du 8 novembre, concernant les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde, il y avait 386 patients traités par upadacitinib, 590 par baricitinib et 84 par filgotinib. Les patients étaient âgés d'environ 60 ans en médiane, Il s'agissait principalement de femmes à 73 %<sup>32</sup>. Pour les trois traitements, la grande majorité (>99 %) recevait la posologie de l'AMM. Un peu plus de 40 % des patients traités avaient des facteurs de risque cardiovasculaire.

A noter qu'en termes de traitement de fond, environ 10 % des patients n'avaient reçu aucun DMARD antérieur, correspondant à une utilisation hors AMM. Environ 70 % des patients avaient précédemment reçu un traitement par csDMARD, principalement le méthotrexate et 70 % avaient reçu un traitement par bDMARD, principalement des anti-TNF. Pour l'upadacitinib et le baricitinib, environ un quart des patients avaient un traitement concomitant à l'inclusion, majoritairement le méthotrexate.

### 3.4.2 XELJANZ (tofacitinib)

#### 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 3 085 boîtes tous dosages et indications confondues.

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

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
<b>XELJANZ 5 mg</b>	25 302	228	25 530
<b>XELJANZ 10 mg</b>	5 040	5	5 045
<b>XELJANZ 11 mg</b>	6 407	33	6 440
<b>Total</b>	36 749	266	37 015

### 3.4.3 OLUMIANT (baricitinib)

#### Données de ventes OLUMIANT – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de OLUMIANT sont détaillées dans le tableau 4 ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de OLUMIANT se fait en officine de ville (98,7%). Le nombre moyen de boîtes de OLUMIANT délivrées chaque mois en France est de 4 740 boîtes tous dosages et indications confondues.

Tableau 4 : Données GERS OLUMIANT au cumul mobile 12 mois à fin décembre 2022 (nombre de boîtes)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
<b>OLUMIANT 4 mg</b>	44 547	477	45 024
<b>OLUMIANT 2 mg</b>	11 600	250	11 850
<b>Total</b>	56 147	727	56 874

<sup>32</sup> Le chiffre de 73 % ne prend pas en compte les données de JYSELECA pour lequel le taux est plus élevé car il n'était pas pris en charge pour l'homme à la date d'extraction des données

### Etude observationnelle internationale RA-BE-REAL<sup>33</sup>

Il s'agit d'une étude internationale multicentrique observationnelle prospective dont l'objectif est de décrire le profil de patients débutant un traitement par baricitinib ou par bDMARD ou tsDMARD, de mesurer le taux d'arrêt de traitement, le devenir clinique la qualité de vie des patients ainsi que le recours aux ressources de santé tout au long des 3 années de suivi.

L'étude comporte 2 cohortes de patients débutant pour la première fois :

- soit un traitement par baricitinib ;
- soit un traitement par un bDMARD ou un tsDMARD

En plus du Brésil et l'Arabie Saoudite, cette étude a inclus des patients européens dont des patients Français entre septembre 2018 et mars 2020. L'étude étant encore en cours, seules les caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans cohorte Française seront décrites ci-dessous.

Au total 1 073 patients ont été inclus dans cette étude en France, en Allemagne, en Espagne, en Italie, et au Royaume-Uni, dont 220 patients en France. Dans la population française, la cohorte baricitinib comporte 103 patients et la cohorte bDMARD/tsDMARD 117 patients.

Dans la cohorte de patients initiant un traitement par baricitinib, 67% des patients étaient des femmes, l'âge moyen à l'inclusion dans l'étude est de 57,4 ans et l'âge moyen au diagnostic était de 45 ans.

En termes de traitement antérieur :

- 85,4 % des patients avaient déjà été traités par au moins un csDMARD dont la majorité par du méthotrexate. A l'inclusion dans l'étude, 65 % des patients étaient traités par un csDMARD.
- 62,1 % des patients avaient déjà été traités par au moins un bDMARD ou tsDMARD. Parmi les patients déjà traités par bDMARD ou tsDMARD, 79,7% (n=51/64) des patients avaient déjà reçu au moins 2 traitements.

Le dernier traitement prescrit était pour 33 % des patients un bDMARD ou un tsDMARD (seulement un patient). Il s'agissait d'un anti-TNF dans 38 % des cas. Parmi les patients déjà traités par bDMARD ou tsDMARD, 79,7% (n=51/64) des patients avaient déjà reçu au moins 2 traitements. Les principales raisons d'arrêt du dernier traitement prescrit étaient l'absence de réponse (23,5%), une perte secondaire d'efficacité (29,4%) ou la survenue d'effet indésirable (23,5%).

### 3.4.4 RINVOQ (upadactinib)

#### Données de ventes RINVOQ – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de RINVOQ sont détaillées dans le tableau 5 ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de RINVOQ ont été effectuées en officine de ville (98,5%). Le nombre moyen de boîtes de RINVOQ délivrées chaque mois en France est de 4 619 boîtes tous dosages et indications confondus.

Tableau 5 : Données GERS RINVOQ au cumul mobile 12 mois à fin décembre 2022 (nombre de boîtes)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
RINVOQ 15 mg	54 455	193	54 648
RINVOQ 30 mg	141	643	784
Total	54 596	836	55 432

<sup>33</sup> Alten R, et al The RA-BE-REAL Multinational, Prospective, Observational Study in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Baricitinib, Targeted Synthetic, or Biologic Disease-Modifying Therapies: a 6-Month Interim Analysis. Rheumatol Ther. 2023 Feb;10(1):73-93.

### 3.4.5 JYSELECA (filgotinib)

#### Données de ventes JYSELECA – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de JYSELECA sont détaillées dans le tableau 6 ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de JYSELECA se fait en officine de ville (99,7%). Le nombre moyen de boîtes de JYSELECA délivrées chaque mois en France est de 922 boîtes tous dosages et indications confondues.

Tableau 6 : Données GERS JYSELECA au cumul mobile 12 mois à fin décembre 2022 (nombre de boîtes)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
JYSELECA 100 mg	1 885	23	1 908
JYSELECA 200 mg	9 146	14	9 160
Total	11 031	37	11 068

### 3.5 Modification du parcours de soins

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 administrés par voie orale.

### 3.6 Programme d'études

#### 3.6.1 XELJANZ (tofacitinib)

##### Dans l'indication évaluée

Dans l'indication évaluée, plusieurs études non-interventionnelles sont en cours.

##### Dans d'autres indications

Selon les informations fournies par les laboratoires, plusieurs études sont en cours dans l'arthrite juvénile idiopathique.

#### 3.6.2 OLUMIANT (baricitinib)

##### Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RA-BRIDGE	Etude randomisée, contrôlée de manière active, en groupes parallèles, de phase 3b/4 sur le baricitinib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	Début 2026
RA-BRANCH	Etude pragmatique randomisée et contrôlée de phase 3b/4 sur le baricitinib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	2026

### Dans d'autres indications

Selon les informations fournies par les laboratoires, plusieurs études sont en cours dans d'autres indications (pelade, dermatite atopique, arthrite juvénile idiopathique et Covid-19).

### 3.6.3 RINVOQ (upadacitinib)

#### Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SELECT-SUNRISE	Étude de phase 3 comparant l'upadacitinib à un placebo chez des patients japonais atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, qui reçoivent une dose stable d'antirhumatisme synthétiques conventionnels (csDMARDs) et dont la réponse est inadéquate.	Trimestre 2, 2022

De plus, les résultats de période d'extension à long terme de l'étude SELECT-COMPARE, SELECT-EARLY et SELECT-CHOICE sont en cours, et les résultats sont attendus en 2023.

### Dans d'autres indications

Selon les informations fournies par les laboratoires, plusieurs études sont en cours dans d'autres indications (maladie de Crohn, dermatite atopique, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale non radiographique, rhumatisme psoriasique, vitiligo, artérite à cellules géantes et artérite de Takayasu).

### 3.6.4 JYSELECA (filgotinib)

#### Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DARWIN 3	Étude internationale de phase II, multicentrique, en ouvert, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib pour le traitement de la PR active modérée à sévère, chez les patients ayant participé aux études parentes du programme de phase II DARWIN	Rapport final en Q3 2025
FINCH IV	Étude internationale de phase III, multicentrique, en ouvert, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib pour le traitement de la PR active modérée à sévère, chez les patients ayant participé aux études parentes du programme de phase III FINCH.	Rapport final Q2 2026

De plus, plusieurs études en vie réelles ayant des objectifs principaux de tolérance sont actuellement en cours.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
FILOSOPHY	Étude de phase IV, européenne, prospective, non interventionnelle, visant à évaluer le maintien du filgotinib et la tolérance chez les adultes (hommes et femmes) atteints de PR active modérée à sévère et recevant un traitement par filgotinib pendant 2 ans	Fin de recrutement prévue pour Q3 2023
PARROT-FISH	Étude de phase IV, française, prospective, non interventionnelle, visant à évaluer le maintien du filgotinib et la tolérance chez les femmes adultes atteintes de PR active modérée à sévère et recevant un traitement par filgotinib pendant 2 ans.	Recrutement en cours (actuellement 78 patientes incluses [avril 23]) Rapport final Q2 2026

## Dans d'autres indications

Selon les informations fournies par le laboratoire, plusieurs études sont en cours dans d'autres indications (rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale non radiographique, rhumatisme psoriasique, et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin).

## 4. Discussion

La présente réévaluation 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, ainsi qu'à la demande de la Commission de réévaluation à 3 ans mentionnée dans les avis d'inscriptions de ces produits.

### Efficacité

#### XELJANZ (tofacitinib)

Pour rappel, le tofacitinib à la posologie de l'AMM a démontré à travers 7 études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'un csDMARD)
  - En association au méthotrexate :
    - sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique, la capacité fonctionnelle du patient et l'activité de la maladie.
    - sa non-infériorité versus adalimumab sur la réponse clinique (ACR50)
  - En monothérapie sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique, la capacité fonctionnelle du patient et l'activité de la maladie.
- En 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne et plus (échec à un csDMARD) en monothérapie et en association, sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique, la capacité fonctionnelle du patient et l'activité de la maladie.
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus (échec de bDMARD), en association au méthotrexate, sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique et la capacité fonctionnelle du patient.

Dans le cadre de cette réévaluation, le tofacitinib en monothérapie a démontré sa non-infériorité sur l'activité de la maladie par rapport au tofacitinib en association au méthotrexate chez des patients en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne et plus de traitement ayant précédemment répondu à un traitement par tofacitinib en association au méthotrexate (étude ORAL-SHIFT).

Cependant, la Commission regrette :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne et plus :
  - l'utilisation de l'ACR20 comme critère de réponse clinique versus placebo, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales) ;
  - l'absence de démonstration d'une efficacité structurale ;
  - l'absence de données de qualité de vie robustes ;
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus, l'absence de données robustes comparatives en termes d'efficacité *versus* comparateurs cliniquement pertinents.

## OLUMIANT (baricitinib)

Pour rappel, le baricitinib à la posologie de l'AMM a démontré à travers 4 études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'un csDMARD) :
  - en association à un csDMARD, sa supériorité par rapport au placebo, sur la réponse clinique, la capacité fonctionnelle du patient, l'activité de la maladie et sur la progression radiographique ;
  - en association à un csDMARD, sa supériorité par rapport à l'adalimumab en termes de réponse clinique avec une taille d'effet modeste ;
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'au moins un anti-TNF) :
  - en association à un csDMARD, sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique, la capacité fonctionnelle du patient et l'activité de la maladie.

Dans le cadre de cette réévaluation, le baricitinib à la posologie de l'AMM a suggéré un maintien de son efficacité à long termes avec les données d'extension des patients inclus dans les études précédemment évaluées d'une durée de suivi de 5 ans en médiane (étude RA-BEYOND).

Cependant, la Commission regrette :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne et plus :
  - l'absence de données de qualité de vie robustes ;
  - l'utilisation de l'ACR20 comme critère de réponse clinique, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus :
  - l'absence de données robustes comparatives en termes d'efficacité *versus* comparateurs cliniquement pertinents ;
  - l'absence de démonstration d'une efficacité structurale.

## RINVOQ (upadacitinib)

Pour rappel, l'upadacitinib à la posologie de l'AMM a démontré à travers 4 études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'un csDMARD) :
  - en monothérapie, sa supériorité par rapport au méthotrexate, en termes de réponse clinique, de capacité fonctionnelle du patient, d'activité de la maladie ;
  - en association à un csDMARD, sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponse clinique, de capacité fonctionnelle du patient et d'activité de la maladie ;
  - en association au méthotrexate, sa non-infériorité par rapport à l'adalimumab en termes d'activité de la maladie et sa supériorité au placebo sur la progression radiographique ;
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'un bDMARD) :
  - en association à un csDMARD, sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponse clinique, de capacité fonctionnelle du patient et d'activité de la maladie.

Dans le cadre de cette réévaluation, l'upadacitinib à la posologie de l'AMM :

- a démontré en 3<sup>ème</sup> ligne et plus, en association à un csDMARD, une supériorité par rapport à l'abatacept en termes d'activité de la maladie (étude SELECT-CHOICE) avec une taille d'effet modeste.
- et suggéré un maintien de son efficacité à long termes avec les données d'extension sur des durées de suivi de près de 5 ans des études précédemment évaluées.

Cependant, la Commission regrette :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne et plus :
  - l'absence de données de qualité de vie globales robustes;
  - l'utilisation de l'ACR20 comme critère de réponse clinique, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales) ;
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus:
  - l'absence de démonstration d'une efficacité structurale ;
  - l'absence de données robustes comparatives en termes d'efficacité *versus* un autre comparateur cliniquement pertinent que l'abatacept. En effet, selon avis d'expert, l'utilisation de l'abatacept est réservée à des situations cliniques particulières introduisant un potentiel biais de sélection. De plus, la différence de taille d'effet observée est modeste, et ne permet pas de conclure à une différence cliniquement pertinente.

### **JYSELECA (filgotinib)**

Pour rappel, le filgotinib à la posologie de l'AMM a démontré à travers 2 études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle

- En 2<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'un csDMARD et naïf de bDMARD), en association à un csDMARD :
  - sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponse clinique, d'activité de la maladie, de capacité fonctionnelle du patient et de progression radiographique (effet structural).
  - sa non-infériorité par rapport à l'adalimumab en termes d'obtention d'une faible activité de la maladie.
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'au moins un bDMARD) :
  - en association à un csDMARD, sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponse clinique, d'activité de la maladie, et de capacité fonctionnelle du patient.

De plus, les résultats de l'étude de suivi DARWIN 3 ont suggéré un maintien de l'efficacité du traitement jusqu'à 3 ans.

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle donnée robuste d'efficacité n'a été fournie.

Cependant, la Commission regrette :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et 3<sup>ème</sup> ligne et plus :
  - l'absence de démonstration robuste de l'efficacité du filgotinib en monothérapie ;
  - l'absence de données de qualité de vie robustes ;
  - l'utilisation de l'ACR20 comme critère de réponse clinique, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus :
  - l'absence de démonstration d'une efficacité structurale ;
  - l'absence de données robustes comparatives en termes d'efficacité *versus* comparateurs cliniquement pertinents.

**Au total, les anti-JAK dans la polyarthrite rhumatoïde :**

- **en 2<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec de csDMARD) :**
  - **ont démontré leur efficacité sur la progression radiographique (à l'exception du tofacitinib), leur efficacité sur la réponse clinique, l'activité de la maladie et sur la capacité fonctionnelle du patient ;**

- ont démontré leur non-infériorité à l’adalimumab en termes de réponse clinique et/ ou d’activité de la maladie, à l’exception du baricitinib qui a démontré sa supériorité sur la réponse clinique avec une taille d’effet modeste;
- n’ont pas démontré d’impact robuste sur la qualité de vie globale ;
- en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec de bDMARD)
  - ont démontré leur efficacité sur la réponse clinique, l’activité de la maladie et sur la capacité fonctionnelle du patient ;
  - n’ont pas démontré d’efficacité sur la progression radiographique ni sur la qualité de vie globale ;
  - ne se sont pas comparés à un comparateur cliniquement pertinent, notamment les anti-IL6, à l’exception de l’upadacitinib qui a démontré sa non-infériorité vs l’abatacept ainsi qu’une supériorité modeste.

**Aucune comparaison robuste d’efficacité n’a permis de les comparer entre eux.**

## **Tolérance**

Depuis la première évaluation de ces anti-JAK, le recul sur la tolérance de cette classe de médicaments 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 cancer, 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 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).

**Compte tenu des données d’efficacité disponibles, de l’absence de comparaisons directes d’efficacité entre les inhibiteurs de janus kinases et des données actualisées de tolérance, il n’est pas attendu d’impact supplémentaire des inhibiteurs de janus kinases sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde chez l’adulte en comparaison aux alternatives médicamenteuses.**

## 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 supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF en 2<sup>ème</sup> ligne, à l'exception d'OLUMIANT avec une taille d'effet modeste ;
- 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 ;

la place des anti-JAK est à réserver uniquement au traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs DMARD dont au moins anti-TNF, c'est-à-dire **en 3ème ligne et plus** de traitement.

En l'absence de comparaison des anti-JAK entre eux, leur place par rapport à ces traitements ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient et ses préférences.

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 d'un anti-JAK 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).

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

XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib) n'ont pas de place chez les patients naïfs d'anti-TNF.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de 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, REMICADE (infliximab) et ses biosimilaires, HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires, CIMZIA (certolizumab pégol) et SIMPONI (golimumab) ;
- aux inhibiteurs d'interleukines : ROACTEMRA (tocilizumab) en IV et en SC, KINERET (anakinra), KEVZARA (sarilumab) ;
- aux modulateurs de la costimulation des lymphocytes T : ORENCIA (abatacept) IV et SC ;
- aux anti-CD20 : MABTHERA (rituximab) et ses biosimilaires ;
- aux anti-JAK mutuellement : XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib).

## 5.3 Service Médical Rendu

- La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Les anti-JAK sont des traitements de fond à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables des anti-JAK :
  - reste moyen uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF ;
  - est non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, en raison de :
    - de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF en 2<sup>ème</sup> ligne, à l'exception d'OLUMIANT avec une taille d'effet modeste ;
    - et du surrisque en termes de tolérance par rapport aux anti-TNF identifié par le PRAC.
- Les anti-JAK sont des traitements de 3<sup>ème</sup> 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 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 la réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu de :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré des inhibiteurs de janus kinases sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses,

- d'une tolérance comportant des risques importants 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 ces médicaments administrés par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment en 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 ;

ces médicaments ne sont pas susceptibles 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), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib) est :**

- important uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF.
- 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), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib) 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 aux posologies de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription 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 3<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec d'au moins un anti-TNF), compte tenu de l'absence de supériorité démontrée robuste et cliniquement pertinente à un comparateur cliniquement pertinent :

**la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.**

## 5.5 Population cible

La population cible de XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib), et JYSELECA (filgotinib) 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 DMARD dont au moins un anti-TNF.

En l'absence d'étude épidémiologique récente de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France, la population prévalente peut être estimée à partir du nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées » en France, selon les données de la CNAM.

Selon le rapport de l'année 2021<sup>34</sup>, il y aurait environ 312 500 personnes prises en charge pour polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées dont 308 700 ayant plus de 15 ans.

D'après l'avis d'experts et selon une étude réalisée sur les données de l'EGB de 2009 et 2010<sup>35</sup>, 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 33 340 patients.

A noter que la proportion de patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF n'est pas connue, ainsi il est impossible d'estimer la population cible exacte des anti-JAK dans la polyarthrite rhumatoïde.

**La population cible est estimée au maximum à 33 340 patients.**

## 5.6 Demande de données

La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser leur place dans la stratégie thérapeutique.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée 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 pour ces traitements.

### 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, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

<sup>34</sup> [https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021\\_fiche\\_polyarthrite-rhumatoide-et-maladies-apparentees.pdf](https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021_fiche_polyarthrite-rhumatoide-et-maladies-apparentees.pdf)

<sup>35</sup> Fautrel B, et al. Improved Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Failed Adalimumab or Placebo Treatment and Were Rescued with Baricitinib [abstract]. *Arthritis Rheumatol.*2017; 69 (suppl 10).