

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Réévaluation des anti-JAK dans la rectocolite hémorragique

JYSELECA (filgotinib) 100 mg et 200 mg, comprimé**XELJANZ (tofacitinib) 5 mg et 10 mg, comprimé****RINVOQ (upadacitinib) 15mg, 30mg et 45 mg, comprimé****Réévaluation à la demande de la CT****Adopté par la Commission de la transparence le 29 novembre 2023**

- Rectocolite hémorragique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de la réévaluation

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées.

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

**Place dans la
stratégie théra-
peutique**

La Commission préconise d'utiliser les anti-JAK en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF α et le védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de donnée clinique robuste établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence des anti-JAK en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2ème et de 3ème lignes, et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables des anti-JAK est mal établi au regard des alternatives disponibles. Le choix du traitement doit tenir compte des manifestations de la maladie, des caractéristiques des différents traitements et des préférences du patient.

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 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). La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance). La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

Choix parmi les anti-JAK : la Commission rappelle qu'il n'existe pas de donnée robuste pour hiérarchiser entre eux les anti-JAK dans le traitement de la RCH. Le choix entre l'upadacitinib, le tofacitinib ou le filgotinib, en concertation avec le patient, peut prendre en compte la qualité de la démonstration en comparaison au placebo : SMR important pour l'upadacitinib (RINVOQ) et le tofacitinib (XELJANZ), modéré pour le filgotinib (JYSELECA), et avec un effet établi sur la qualité de vie jusqu'à 52 semaines pour l'upadacitinib (RINVOQ).

<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>Dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT pour RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib) dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. – MODERE pour JYSELECA (filgotinib) dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>RINVOQ (upadacitinib), XELJANZ (tofacitinib) et JYSELECA (filgotinib) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la RCH chez l'adulte.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique chez l'adulte (ASMR V).</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des nouvelles données cliniques d'efficacité ne modifiant pas l'appréciation de l'efficacité en comparaison au placebo ; – de l'absence de données d'efficacité solides comparant les anti-JAK entre eux ou avec les alternatives médicamenteuses (anti-TNF et védolizumab de 2ème ligne et ustékinumab en 3ème ligne) ; – de l'absence d'effets établis sur la qualité de vie au long cours en dehors de l'upadacitinib jusqu'à 52 semaines versus placebo, sur les complications et le recours à la colectomie ;

– et du profil de tolérance actualisé de la classe des anti-JAK, avec notamment un risque accru de tumeurs, d'événements thromboemboliques veineux ou artériels et d'infections graves, voire de décès, en comparaison aux anti-TNF, et de l'absence de données cliniques permettant d'écarter ces risques en comparaison aux alternatives médicamenteuses ;

la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib), JYSELECA (filgotinib) et RINVOQ (upadacitinib) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de la RCH chez l'adulte.

Population cible	Selon le dernier avis de la Commission, la population dans le périmètre d'indication remboursable était celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 5 000 adultes. Compte tenu des restrictions d'utilisation pour certains patients, la population cible est moindre, mais ne peut être estimée en l'absence de données permettant de la quantifier.
Demande de données	La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser leur place dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations	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 de leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2 Profil de tolérance	25
3.3 Données d'utilisation	40
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	46
3.5 Programme d'études (MICI et profil de tolérance)	46
4. Discussion	49
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	50
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	50
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	51
5.3 Service Médical Rendu	51
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	52
5.5 Population cible	53
5.6 Demande de données	53
5.7 Autres recommandations de la Commission	53

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT		
Précisions sur le contexte	A la suite d'une réévaluation par le PRAC (EMA) des médicaments de la classe des anti JAK et des mesures de minimisation du risque prises, la Commission de la Transparence réévalue ces médicaments dans leurs indications AMM. Les anti-JAK concernés dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) sont : filgotinib, tofacitinib et upadacitinib.		
DCI (code ATC) Présentations concernées*	tofacitinib (L04AA29) XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé – plaquettes aluminium PVC de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1) XELJANZ 10 mg, comprimé pelliculé – plaquettes aluminium PVC de 56 comprimés (CIP : 34009 301 594 5 3)	filgotinib (L04AA45) JYSELECA 100 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 152 1 0) – 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 550 765 3 7) JYSELECA 200 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 152 2 7) – 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 550 765 4 4)	upadacitinib (L04AA44) RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3) RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 302 340 0 6) RINVOQ 45 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 302 547 3 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)		
Laboratoire	PFIZER	GALAPAGOS	ABBVIE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. »		
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 22/03/2017 dans la polyarthrite rhumatoïde. Date des rectificatifs : 26/07/2018 (extension d'indication) dans la rectocolite hémorragique.	Date initiale : 24/09/2020 (procédure européenne centralisée) dans la polyarthrite rhumatoïde. Date des rectificatifs : 15/11/2021 (extension d'indication) dans la rectocolite hémorragique.	Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2019 dans la polyarthrite rhumatoïde. Rectificatif AMM (procédure centralisée) : 22/07/2022 (extension d'indication dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte).

Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an. • XELJANZ 5 mg : prescription initiale et renouvellement réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne ou en pédiatrie. • XELJANZ 10 mg : prescription initiale et renouvellement réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception 	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. • Prescription initiale et renouvellement réservés (PRS) aux spécialistes en rhumatologie, hépato-gastro-entérologie et médecine interne. – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception 	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. • 15 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. • 30 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. • 45 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne ou en hépato-gastro-entérologie. – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception.
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée est de 10 mg deux fois par jour par voie orale pour le traitement d'induction pendant 8 semaines et de 5 mg deux fois par jour pendant la période d'entretien. Des adaptations posologiques peuvent être envisagées en fonction de la réponse au traitement. Pour plus de précision, se référer au RCP. Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) suivie par une dose de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien. Le traitement d'induction avec tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.</p> <p>Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.</p> <p>Chez les patients atteints de RCH qui ne sont pas à risque élevé de MTEV, de MACE et de tumeur maligne, une administration de 10 mg de tofacitinib par voie orale deux fois par jour peut être envisagée si</p>	<p>Traitement d'induction : 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de RCH ne montrant pas un bénéfice thérapeutique adéquat au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires par filgotinib 200 mg une fois par jour peut soulager davantage les symptômes. Pour les patients n'ayant pas montré de bénéfice thérapeutique après 22 semaines de traitement, le traitement par filgotinib doit être interrompu.</p> <p>Traitement d'entretien : 200 mg une fois par jour. Chez les adultes présentant un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV), d'événement cardiovasculaire indésirable majeur et de tumeur maligne, la dose recommandée en traitement d'entretien est de 100 mg une fois par jour. En cas de poussée de la maladie, la dose peut être augmentée à 200 mg une fois par jour. Pour un traitement à long terme, la dose efficace la plus faible doit être utilisée.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>	<p>La dose d'induction recommandée d'upadacitinib est de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8 peuvent poursuivre l'upadacitinib à la dose de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines supplémentaires.</p> <p>Le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant pas de signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.</p> <p>La dose d'entretien recommandée d'upadacitinib est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne. – une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour. – La dose la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

	<p>le patient présente une diminution de la réponse au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et s'il n'a pas répondu aux autres options thérapeutiques pour la rectocolite hémorragique, telles qu'un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (inhibiteur du TNF). Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien doit être utilisé pendant la plus courte durée possible. La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>		<ul style="list-style-type: none"> – Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour. <p>Des doses supérieures à 15 mg une fois par jour en traitement d'entretien ne sont pas recommandées chez les patients âgés de 65 ans et plus. La tolérance et l'efficacité de l'upadacitinib chez les patients âgés de 75 ans et plus n'ont pas encore été établies.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<p>Classe pharmaco-thérapeutique</p>	<p>Immunosuppresseurs, inhibiteurs sélectifs de Janus kinase (JAK).</p>		
<p>Information au niveau international</p>	<p>Aux Etats-Unis, le libellé de l'AMM diffère désormais de celui octroyé par l'EMA.</p> <p>XELJANZ/XELJANZ XR is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC), who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.</p> <p>Limitations of Use: Use of XELJANZ/XELJANZ XR in combination with biological therapies for UC or with patient immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.</p> <p>WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), AND THROMBOSIS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with XELJANZ/XELJANZ XR if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative latent TB test. – Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with XELJANZ vs. TNF blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. 	<p>JYSELECA (filgotinib) n'a pas d'AMM aux USA.</p>	<p>Aux Etats-Unis, le libellé de l'AMM diffère désormais de celui octroyé par l'EMA.</p> <p>RINVOQ is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of :</p> <p>Adults with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.</p> <p>Limitations of Use : RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for ulcerative colitis, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine.</p> <p>WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), AND THROMBOSIS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with RINVOQ if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative, latent TB test. – Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with another Janus kinase (JAK) inhibitor vs. tumor necrosis factor

	<ul style="list-style-type: none"> – Malignancies have occurred in patients treated with XELJANZ. Higher rate of lymphomas and lung cancers with XELJANZ vs. TNF blockers in RA patients. – Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with XELJANZ vs. TNF blockers in RA patients. – Thrombosis has occurred in patients treated with XELJANZ. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with XELJANZ vs. TNF blockers in RA patients. 		<p>(TNF) blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Malignancies have occurred in patients treated with RINVOQ. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. – Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. – Thrombosis has occurred in patients treated with RINVOQ. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers
Autres indications de l'AMM	Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ; spondylarthrite ankylosante ; arthrite juvénile idiopathique.	Polyarthrite rhumatoïde.	Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ; spondylarthrite axiale (non radiographique et spondylarthrite ankylosante) ; dermatite atopique ; maladie de Crohn.
Rappel des évaluations précédentes	<p>SMR IMPORTANT dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et au traitement par anti-TNF.</p> <p>SMR INSUFFISANT dans le traitement de la RCH active modérée à sévère est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNF), au regard des alternatives existantes.</p> <p>ASMR IV (mineure) chez les patients atteints de la RCH active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) du traitement conventionnel et des anti-TNF.</p> <p>(avis du 20/03/2019)</p>	<p>SMR MODERE uniquement dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.</p> <p>SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNFα, et au védolizumab.</p> <p>ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la RCH.</p> <p>(avis du 1/06/2022 chez la femme, et du 1/02/2023 chez l'homme)</p>	<p>SMR IMPORTANT uniquement dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.</p> <p>SMR INSUFFISANT NSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNFα, et au védolizumab.</p> <p>ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique chez l'adulte.</p> <p>(avis du 4/01/2023)</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. • Date d'audition des laboratoires : 29 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non. Expertise externe : Oui. 		

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) de cause inconnue. Il existe une dysrégulation de la réponse immunitaire avec des facteurs environnementaux et génétiques. Elle est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum.

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

Le diagnostic de la RCH est généralement facile sur des arguments cliniques, biologiques et endoscopiques. La maladie évolue par poussées avec le risque de formes graves pouvant nécessiter le recours à la colectomie. La RCH se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon. Les manifestations extra-intestinales sont surtout rhumatologiques (rhumatisme axial ou périphérique), cutanées, et biliaires (cholangite sclérosante). Les formes étendues et anciennes ont un risque augmenté de cancer colorectal. La maladie a souvent un retentissement important sur la qualité de vie, même dans les formes limitées du fait de l'asthénie et des besoins impérieux et des épisodes d'incontinence fécale, avec des conséquences importantes sur le travail et la vie affective.

Épidémiologie

La prévalence en France est de l'ordre de 11 pour 100 000 et son incidence de 1 pour 1500 sujets. Elle touche préférentiellement l'adulte jeune sans préférence de sexe. En France, en 2017, 166 560 patients étaient en affection de longue durée pour « rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » (ALD 24) avec une incidence de 17 270 patients par an. La RCH représente environ 40 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La prévalence et l'incidence de la RCH peuvent être estimées à respectivement 66 624 patients et 6 908 patients par an. En cas d'échec aux médicaments disponibles, environ 10% des patients atteints de RCH nécessitent une coloproctectomie avec AIA avec création d'une poche.

2.2 Prise en charge actuelle

Tous les médicaments actuels ont une visée symptomatique, aucun traitement curatif n'étant disponible à l'exception de la procto-colectomie totale avec anastomose iléo-anale. L'objectif actuel du traitement médical est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. L'amélioration de la qualité de vie et la prévention des complications doivent être également recherchées. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

→ Traitements médicamenteux

Selon la conférence de consensus européenne ECCO de 2017 et le guide ALD et de parcours de soins édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine).

En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF α (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α . En pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont alors les suivantes : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α , ou le recours à un autre anti-TNF α (trois sont disponibles dans le traitement de la RCH). ENTYVIO (védolizumab, anti-intégrine par voie intraveineuse) représente une alternative aux anti-TNF. Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3^{ème} ligne de traitement, en plus des traitements précédents non encore utilisés, les alternatives sont trois anti-JAK – upadacitinib (RINVOQ) ; tofacitinib (XELJANZ) et filgotinib (JYSELECA), administrés par voie orale - et un inhibiteur d'interleukines IL-12/23, l'ustékinumab (STELARA, anticorps monoclonal, voie intraveineuse).

La Commission a considéré que la place de l'ozanimod (ZEPOSIA) dans la stratégie thérapeutique de la RCH chez l'adulte n'a pas été établie.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de 1^{ère} ligne par corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en dernier recours avant la chirurgie (colectomie subtotalite ou coloproctectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

→ Traitements non-médicamenteux

La colectomie totale est un traitement de dernier recours après échec de la prise en charge médicamenteuse. La chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacolon toxique).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert en 2^{ème} et en 3^{ème} ligne de traitement. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Synthèse des données d'efficacité

3.1.1 Données cliniques pour JYSELECA (filgotinib) dans la RCH de l'adulte

3.1.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 01/06/2022 et du 01/02/2023)

Dans son avis du 01/06/2022 (SMR modéré chez la femme ; SMR insuffisant chez l'homme dans l'attente de données de tolérance), l'efficacité et la sécurité du filgotinib (JYSELECA) ont été évaluées dans une étude de phase IIb/III combinée (GS-US-418 3898, dite SELECTION), contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2 ; sous-score de rectorragie ≥ 1 ; sous-score de fréquence des selles ≥ 1 ; et sous-score d'évaluation globale du médecin ≥ 2). L'objectif était de démontrer la supériorité du filgotinib par rapport au placebo pour induire une rémission à la semaine 10, et chez les patients répondeurs, le maintien de la rémission jusqu'à 58 semaines.

La Commission a estimé que :

- les résultats de la phase d'induction sont méthodologiquement robustes dans la mesure où les analyses statistiques ont été faites de façon indépendante, selon que les patients étaient naïfs ou non de traitement biologique, avec une méthodologie appropriée. Les patients ayant déjà reçu un traitement biologique (cohorte B) ont été inclus à un stade de RCH plus difficile à traiter que ceux naïfs de traitement biologique (cohorte A) : 43,1% d'entre eux étaient en échec à un anti-TNF α et au védolizumab, et près d'un tiers (30,9%) d'entre eux étaient en échec à au moins trois agents biologiques.
- Il ressort des données de l'étude pivot SELECTION que l'efficacité du filgotinib 200 x1/j est démontrée contre placebo, mais avec une taille d'effet faible à modeste et de pertinence clinique discutable (cf. EPAR). Les résultats chez les patients non naïfs de traitement biologique sont, pour la phase d'entretien, exploratoires (analyse en sous-groupe) mais cohérents avec ceux de la population globale (regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique). Les données de qualité de vie ne permettent pas de tirer de conclusion solide. L'EMA a assorti l'octroi de l'AMM d'une demande d'étude évaluant l'intérêt de la posologie d'entretien à 200 mg/j de filgotinib par rapport à celle de 100 mg/j.
- En revanche, les données disponibles ne permettent pas de situer le filgotinib par rapport aux autres médicaments disponibles, que ce soit par rapport au védolizumab (ENTYVIO) ou à un anti-TNF α en 2ème ligne de traitement, ou par rapport au védolizumab (ENTYVIO), au tofacitinib (XELJANZ) et à l'ustékinumab (STELARA) en 3ème ligne de traitement. La comparaison directe avec l'ustékinumab (STELARA) et tofacitinib (XELJANZ) n'était cependant pas faisable compte tenu de leurs développements cliniques concomitants. Le choix du placebo comme contrôle dans l'étude SELECTION est regrettable. Pour la phase d'entretien, la majorité (59,5%) des malades n'avaient pas reçu de traitement biologique, 37,3% seulement avaient reçu au moins un anti-TNF α , 20,5% le védolizumab et 17,3% un anti-TNF α et le védolizumab.
- L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré contre placebo.
- Le profil de tolérance du filgotinib ne semble pas différent dans la rectocolite hémorragique de celui rapporté dans la polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). Le risque d'infections graves pourrait être augmenté chez les patients de plus de 75 ans.

Dans son avis du 01/02/2023, la Commission a considéré que les conclusions de l'évaluation de JYSELECA (filgotinib) dans la RCH pouvaient être étendues à la population des hommes adultes.

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

- ➔ Données issues d'études contrôlées et randomisées versus placebo ou comparateur cliniquement pertinent : néant.
- ➔ Autres données d'efficacité présentées par le laboratoire :
 - **Une analyse non publiée¹ de l'étude de suivi des patients ayant été : soit répondeurs dans l'étude SELECTION, soit non répondeurs après 10 semaines de traitement d'induction, soit avec une progression de la maladie au cours de l'étude de maintien de la rémission.** Il s'agit d'une nouvelle analyse intermédiaire après un suivi prolongé jusqu'à 144 semaines chez les patients répondeurs et jusqu'à 192 semaines chez les patients non-répondeurs. Le suivi concerne 148 patients répondeurs et 372 patients non répondeurs. L'interprétation des données rapportées est sujette à des réserves méthodologiques majeures : absence de groupe contrôle puisque tous les patients suivis ont reçu le filgotinib 200 mg, regroupement des patients naïfs et non naïfs de traitement biologique dans l'analyse, attrition importante, biais de sélection. De plus, l'objectif principal du suivi est l'évaluation du profil de tolérance du filgotinib à la dose de 200 mg. Aucune conclusion solide ne peut donc être tirée.
 - Une **première analyse post-hoc de l'étude SELECTION²**, présentée sous forme de poster (non publié), suggérant un maintien de la rémission à la semaine 58 après le traitement d'induction par filgotinib en comparaison à ceux ayant reçu un placebo. Chez les patients répondeurs à l'issue de la phase d'induction et ayant reçu du filgotinib 200 mg, la rémission a été maintenue chez 66,8% des patients ayant continué le filgotinib à cette dose et chez 32,7% de ceux ayant reçu un placebo. Chez les répondeurs à l'issue de la phase d'induction et ayant reçu du filgotinib 100 mg, un effet prolongé du traitement à 58 semaines a été rapporté chez 50,6% des patients ayant continué le filgotinib à cette dose et chez 39,3% de ceux ayant reçu un placebo.
 - **Une analyse post-hoc de l'étude SELECTION³**, évaluant la rapidité de la réponse au filgotinib dès la semaine 2 et sa durabilité jusqu'à la semaine 58, en comparaison au placebo. Les données suggèrent que le maintien de l'efficacité est moindre avec la dose de 100 mg de filgotinib. Mais la méthodologie post-hoc de cette analyse, la multiplicité des évaluations effectuées sans contrôle du risque de faux positif ne permettent pas de tirer de conclusion.
 - **Une analyse post-hoc de l'étude SELECTION⁴** suggérant que l'efficacité du filgotinib à la dose de 200 mg en comparaison au placebo pour induire et maintenir une rémission clinique est obtenue chez les patients qu'ils aient été ou non exposés à un traitement biologique au préalable. Selon les auteurs, les données suggèrent aussi que la probabilité de rechute à la semaine 58 augmenterait avec l'augmentation du nombre d'échecs préalables à des

¹ Etude SELECTION LTE (NCT02914535) déjà prise en compte dans l'évaluation initiale mais avec un suivi plus court. Feagan BG et al. Efficacy and safety outcomes up to ~4 years of treatment with filgotinib 200 mg among patients with Ulcerative Colitis: Results from the SELECTIONLTE study. s.l. : Journal of Crohn's and Colitis, Feb 2023. Volume 17, Issue Supplement _1. Sequencing in IBD - Scientific Session 10: Evolving goals.

² Laharie D, Sturm A, Kobayashi T et al. Prolonged benefit of filgotinib in patients with ulcerative colitis in SELECTION. s.l. : Journal of Crohn's and Colitis, Feb 2023. Volume 17, Issue Supplement _1. i819-i821. Poster Presentations: Clinical: Therapy and Observation 2023. P690 Prolonged benefit of filgotinib in patients with Ulcerative Colitis in SELECTION

³ Danese S, Ferrante M, Feagan BG et al. Rapid and Sustained Symptom Relief in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Filgotinib: Data From the Phase 2b/3 SELECTION Trial. Am J Gastroenterol. 2023;118(1):138-147.

⁴ Dotan I, Brian G Feagan BG, Taliadouros V, Peyrin-Biroulet L et al. Efficacy of Filgotinib in Patients with Ulcerative Colitis by Line of Therapy in the Phase 2b/3 SELECTION Trial. J Crohns Colitis, 2023, XX, 1–10. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad039>. Advance access publication 16 March 2023

médicaments biologiques. Aucune conclusion solide ne peut être tirée compte tenu de la méthodologie post-hoc.

- Données de comparaison indirecte du filgotinib avec un ou des comparateurs cliniquement pertinents. Le laboratoire a présenté les résultats de cinq comparaisons indirectes :

Une méta-analyse en réseau⁵ comparant l'efficacité des traitements suivants : adalimumab, filgotinib, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustékinumab et védolizumab.

- Objectif et méthodes : méta-analyse en réseau (NMA) bayésienne dont l'objectif était de comparer indirectement les effets thérapeutiques dans le traitement de la RCH active modérée à sévère relatifs des traitements suivants : adalimumab, filgotinib, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustékinumab et védolizumab. Les études contrôlées randomisées en double-aveugle ont été identifiées dans les bases MEDLINE, Embase et Cochrane Library (recherche en mai 2019, mise à jour novembre 2020). Les effets relatifs des traitements ont été estimés sur différentes populations de patients (naïfs de traitement biologique ou non), de phase de traitement (induction ou entretien) et de critères d'efficacité (réponse/rémission MCS ou cicatrisation endoscopique de la muqueuse).
- Résultats : 17 études (13 en induction et 9 en entretien) ont été retenues ; 8 réseaux de traitement ont été construits. Les résultats suggèrent que le filgotinib 200 mg aurait une efficacité globalement similaire à celle des autres médicaments évalués, notamment en termes de cicatrisation endoscopique. La lecture des résultats endoscopiques n'a pas été centralisée pour environ la moitié des études ce qui a pu introduire un biais. Le filgotinib 200 mg serait moins efficace que l'infliximab 5mg/kg pour induire une rémission chez les patients naïfs de traitement biologique.
- Ces données ne permettent néanmoins pas de conclure en termes de non-infériorité ou d'équivalence entre ces médicaments compte tenu de la méthodologie (absence de borne de non-infériorité prédéfinie notamment). De plus, les différences estimées entre les traitements (notamment filgotinib 200 mg versus infliximab, adalimumab et golimumab) peuvent refléter les changements dans la prise en charge de la maladie entre le développement des médicaments, comme le notent les auteurs.

Une comparaison indirecte de l'efficacité et du profil de tolérance des médicaments évalués en traitement d'induction et d'entretien de la RCH chez l'adulte par une méta-analyse en réseau⁶

- Objectif et méthodes : l'objectif était de comparer de manière indirecte l'efficacité et le profil de tolérance des médicaments évalués en traitement d'induction et d'entretien de la RCH chez l'adulte par une méta-analyse en réseau. La rémission clinique et la réponse clinique selon le score Mayo complet, et l'amélioration endoscopique ont été évalués dans les populations bio-naïves et exposées. L'innocuité a été évaluée dans l'ensemble des populations par tous les événements indésirables (EI), les EI graves, l'arrêt en raison d'EI et les infections graves. Les essais contrôlés randomisés de phase 3 dans la RCH ont été identifiés via une revue systématique de la littérature (MEDLINE, Embase, Cochrane, CENTRAL jusqu'au 6/01/2022) pour les médicaments suivants : adalimumab, filgotinib, infliximab, golimumab, tofacitinib, ustékinumab, ozanimod, upadacitinib et védolizumab. Des modèles à effets aléatoires ont été utilisés pour tenir compte de l'hétérogénéité entre études. Les taux d'efficacité en intention de traiter (ITT)

⁵ Lu X, Jarrett J, Sadler S et al. Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(2):330-341.

⁶ Panaccione R, Collins EB, Melmed GY et al. 2023. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2023;360, XXXX, 5, 1–17. <https://doi.org/10.1093/crocol/otad009>. Advance access publication 1 March 2023

ont été calculés en ajustant les résultats en entretien en fonction de la probabilité de réponse en induction.

- Résultats : Sur 48 essais identifiés, 23 ont été retenus. Pour tous les critères de jugement et quelle que soit l'exposition antérieure aux agents biologiques, les taux d'efficacité sur la population en ITT ont été les plus élevés pour l'upadacitinib : il a le meilleur classement pour tous les critères d'efficacité en induction et en entretien (sauf la rémission clinique) chez les répondeurs à l'induction bio-naïfs. Aucune différence entre les médicaments n'a été mise en évidence pour les EI graves ou les infections graves. Pour tous les EI, le golimumab comme traitement d'entretien montrait un risque plus élevé que le placebo ; pour les arrêts en raison d'EI, l'upadacitinib a eu des risques diminués de ceux du placebo pendant l'induction, tandis que l'ustékinumab et le védolizumab ont eu des risques inférieurs à ceux du placebo pendant l'entretien.
- Discussion :
 - En dehors du respect supposé des hypothèses de transitivité et de cohérence, non vérifiable, plusieurs limites sont discutées par les auteurs, notamment liée à la forte hétérogénéité entre les essais cliniques randomisés (ECR). Les lectures endoscopiques ont été faites localement dans les ECR des médicaments les plus anciens et le plus souvent de façon centralisée dans les ECR des plus récents, ce qui peut entraîner des taux plus élevés sous placebo pour les produits biologiques. Les auteurs concluent avec prudence : cette comparaison indirecte suggère que l'upadacitinib (45 mg en induction 30 mg en entretien) serait le traitement le plus performant pour induire puis maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une amélioration endoscopique dans le traitement de la RCH active modérée à sévère, et indépendamment d'une éventuelle exposition préalable à un autre traitement biologique.
 - Le profil de tolérance des différents médicaments serait globalement similaire entre eux, sachant que son appréciation se fonde sur les résultats des ECR, les données de pharmacovigilance les plus récentes n'étant pas prises en compte.

Etude comparant la rapidité d'action de différents médicaments pour induire une rémission⁷ :

- Objectif et méthodes :
 - L'objectif était de comparer la rapidité d'action - définie par l'obtention d'une rémission symptomatique, dans les 2 semaines suivant le début du traitement - de plusieurs médicaments évalués chez des adultes atteints de RCH modérée à sévère.
 - Une recherche des études randomisées contrôlées en double aveugle (N = 14 essais de phase II et III) pour la période entre le 1er octobre 2019 et le 31 décembre 2022) a été faite pour les médicaments suivants : antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), inhibiteurs de janus kinase (anti- JAK), ozanimod, ustékinumab et védolizumab. Les études sélectionnées devaient rapporter des taux de rémission symptomatique (basés sur le score Mayo partiel, avec résolution des saignements rectaux et quasi-normalisation de la fréquence des selles) aux semaines 2, 4 et/ou 6. Puis une comparaison indirecte a été faite par une méta-analyse en réseau avec modèle à effets aléatoires et approche fréquentiste.
- Résultats :
 - Selon cette analyse, c'est l'upadacitinib qui est le plus efficace pour obtenir une rémission symptomatique aux semaines 2 (RR compris entre 2,85 et 6,27), 4 (RR compris entre 1,78 et 2,37) et 6 (RR compris entre 1,84 et 2,79). Les antagonistes du TNF et le filgotinib, mais

⁷ Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V et al. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission with Advanced Therapies for Moderate-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. American Journal of Gastroenterology Publish Ahead of Print DOI: 10.14309/ajg.0000000000002263

pas l'ustékinumab et le védolizumab, ont été plus efficaces que l'ozanimod pour obtenir une rémission symptomatique à la semaine 2, mais pas aux semaines 4 et 6.

- Avec environ 10 % des patients traités par placebo atteignant une rémission symptomatique à 2 semaines, les auteurs ont estimé que la proportion obtenant une rémission symptomatique précoce était de 68 % si les patients étaient traités par upadacitinib, 22 % par filgotinib, 23,7 % par infliximab, 23,9 % par adalimumab, 22,2 % par golimumab, 15,7 % par ustékinumab, 18,4 % par védolizumab et 10,9 % par ozanimod. L'ustékinumab et le védolizumab obtiennent une rémission rapide uniquement chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique.
- Les auteurs concluent que l'upadacitinib serait le plus efficace pour obtenir une rémission symptomatique précoce, tandis que l'ozanimod agirait le plus lentement. Mais des limites importantes à l'interprétation des données sont relevées par les auteurs :
 - des différences potentielles dans les caractéristiques des patients entre ces essais pouvant influencer la vitesse de résolution des symptômes n'ont pu être prises en compte ;
 - les symptômes peuvent ne pas toujours être corrélés aux résultats endoscopiques : une résolution rapide des symptômes peut ne pas impliquer l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. ;
 - les données de certains médicaments ont été incomplètes, notamment pour le tofacitinib, les données sur le critère d'évaluation de la rémission basées sur la fréquence des selles et les saignements rectaux n'ayant pas été rapportées en tant que telles ;
 - il n'a pas été possible de tenir compte des différences de vitesse d'apparition de l'effet en fonction de l'existence d'une exposition antérieure ou non aux anti-TNF, un modificateur d'effet clé ;
 - Au total, on ne peut pas tirer de conclusions solides. Par ailleurs, le contrôle de la maladie au long cours notamment sur des critères endoscopiques et la rémission clinique sans corticoïdes au long cours est cliniquement plus pertinent pour les patients que la vitesse d'obtention d'une rémission en traitement d'induction.

Etude comparant indirectement l'efficacité du filgotinib par rapport à celle du védolizumab, tofacitinib et ustékinumab⁸ :

- Objectif et méthodes :
 - Des comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) des résultats cliniques d'efficacité du filgotinib par rapport à ceux du védolizumab, tofacitinib et ustékinumab ont été réalisées chez des patients adultes atteints de RCH active modérée à sévère. Les données individuelles des patients de l'essai SELECTION (filgotinib 200 mg) ont été pondérées pour correspondre aux caractéristiques de base moyennes du traitement actif et des bras placebo des autres essais comparatifs retenus.
 - Les résultats d'efficacité ont été comparés dans les sous-groupes de patients naïfs et non naïfs de traitement biologique, en induction de la rémission et en entretien, quand des données étaient disponibles. Les résultats liés à la sécurité et à la qualité de vie liée à la santé ont été comparés dans la population globale en traitement d'entretien.
- Résultats : selon ces comparaisons indirectes, le filgotinib aurait une efficacité non différente de celle du tofacitinib, de l'ustékinumab et du védolizumab par voie SC en traitement d'induction et d'entretien :

⁸ Réf. Lu X, Zhou ZY, Xin Y et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Filgotinib vs Vedolizumab, Tofacitinib, and Ustekinumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2023 22;izad037. doi: 10.1093/ibd/izad037. Online ahead of print *Inflamm Bowel*.

- en induction : le filgotinib améliorerait la réponse clinique par rapport au védolizumab par voie IV (OR = 2,4, IC95% [1,0 ; 5,5], p < 0,05) et par rapport au tofacitinib 10 mg (OR=2,2 IC95%[1,1 ;3,7], p<0,05) dans le sous-groupe des patients en échec aux anti-TNF,
 - en entretien : le filgotinib améliorerait la rémission clinique sans corticostéroïdes (OR = 15,2, IC95% [1,6 ; 139,9], p < 0,05) dans le sous-groupe n'ayant jamais reçu de traitement biologique. Des résultats d'efficacité améliorés ont également été rapportés avec le filgotinib par rapport à l'ustékinumab.
 - Les résultats sur la qualité de vie n'ont pas différencié entre le filgotinib et ces comparateurs.
 - Une fréquence accrue d'EI graves a été rapportée sous filgotinib 200 mg en comparaison au védolizumab IV 300 mg et au tofacitinib 5 mg, en notant qu'existaient des déséquilibres dans les caractéristiques des patients des groupes placebo.
- Conclusions : les résultats sont à interpréter en tenant compte de plusieurs limites méthodologiques importantes susceptibles de les biaiser :
- des différences dans les populations comparées, en particulier dans les groupes placebo, même après appariement, ont subsisté. Elles peuvent de plus avoir été introduites sur des facteurs non observés et qui n'ont donc pas pu être pris en compte lors de l'appariement. La largeur des intervalles de confiance et la non-significativité rapportée pour certaines comparaisons peut avoir plusieurs explications.
 - En raison du manque de données sur l'historique du traitement biologique, l'appariement pour la phase d'entretien a été effectué dans l'ensemble des populations d'essai, tandis que les analyses ont été stratifiées selon l'historique du traitement biologique.
 - La définition de la rémission clinique sans corticoïdes, critère cliniquement pertinent, a varié entre les études (SELECTION et les autres essais comparatifs) ; de ce fait, les auteurs ont jugé que les résultats sur ce critère devaient être interprétés avec prudence.
 - Les analyses n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples. Or cet ajustement réduit le nombre de faux positifs.
 - Les auteurs relèvent aussi que les analyses d'efficacité pour le traitement d'entretien sont basées sur des tailles d'échantillon relativement faibles, limitant la puissance statistique pour détecter d'éventuelles différences d'effet entre les traitements.
 - Les auteurs recommandent la réalisation d'études comparatives en « vie réelle » comparant l'efficacité et la sécurité des différents médicaments disponibles, pour vérifier la transposabilité des résultats suggérés par leur travail.
 - Au total, aucune conclusion robuste ne peut être tirée sachant que l'absence de différence entre le filgotinib et les autres médicaments ne permet pas de conclure à sa non-infériorité ou son équivalence avec les autres médicaments évalués. A noter que les données les plus récentes de pharmacovigilance pour la classe des anti-JAK n'ont pu être prises en compte.

Etude comparant indirectement la rapidité d'action de différents médicaments dans le traitement de la RCH chez l'adulte⁹ :

- Objectif et méthodes :
 - l'objectif était de comparer de manière indirecte la rapidité d'action de différents médicaments dans le traitement de la RCH chez l'adulte. Pour cela, une méta-analyse en réseau dans un cadre bayésien a été faite. Les essais contrôlés randomisés ou conduits en ouvert ont été recherchés jusqu'au 24/08/2022 dans MEDLINE, Embase et Cochrane Register

⁹ Attauabi M, Dahl EK, Burisch J et al. 2023. Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Medicine* 2023;57:101866 Published Online xxx.

central, avec des données d'efficacité disponibles au cours des six premières semaines de traitement. Les co-critères principaux de jugement ont été l'induction d'une réponse clinique et d'une rémission clinique **à la semaine 2**.

- Résultats :
 - La recherche documentaire a retenu 25 études portant sur 11 074 patients remplissant les critères d'éligibilité.
 - L'upadacitinib s'est classé au premier rang pour l'induction de la réponse clinique et de la rémission clinique à la semaine 2 et a été significativement supérieur sur ce critère à tous les agents à l'exception du tofacitinib, classé au deuxième rang.
 - Bien que les classements soient restés cohérents, aucune différence entre l'upadacitinib et les thérapies biologiques n'a été démontrée dans les analyses de sensibilité de la réponse partielle au score clinique Mayo ou de la résolution des saignements rectaux à la semaine 2.
 - Les anti-TNF ont été significativement supérieurs au védolizumab et à l'ustékinumab sur la rémission rapportée par le patient (PRO-2) à la semaine 2, chez les seuls patients naïfs de traitement biologique.
 - Le filgotinib 100 mg, l'ustékinumab et l'ozanimod étaient les moins bien classés pour tous les critères d'évaluation.
- Plusieurs limites sont soulevées par les auteurs en plus de celles inhérentes aux essais pris en compte, et à la méta-analyse en réseau :
 - la plus importante est l'incapacité des méta-analyses en réseau à ajuster les analyses sur les variables mesurées au niveau du patient telles que les médicaments concomitants (par exemple, les corticostéroïdes) qui peuvent aussi induire une réponse rapide. De plus, le modèle de méta-analyse en réseau ne tient pas compte des variations dans la conception des ECR. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés comme générateurs d'hypothèses en l'absence d'essais de comparaison directe.
 - Une forte hétérogénéité entre les études a été observée, pouvant être attribuée à des définitions différentes des critères de jugement (explorées dans des analyses de sensibilité). La bio-exposition a été prise en compte et explorée dans les analyses de sensibilité ; cependant, les données dans le sous-groupe des patients bio-exposés étaient rares.
 - Au total, tous les médicaments évalués ont induit une réponse clinique significativement plus élevée que le placebo à la semaine 2, l'upadacitinib et le tofacitinib se classant au premier rang, l'ustékinumab et l'ozanimod au dernier rang pour tous les critères d'évaluation.
 - Les auteurs indiquent que le choix du traitement doit aussi tenir compte des risques d'embole pulmonaire, de thromboembolie veineuse, voire de décès avec l'utilisation d'inhibiteurs de JAK selon les patients.
 - Par ailleurs, comme déjà souligné précédemment, la rapidité d'action des médicaments dans le traitement de la RCH est assez peu pertinente au regard des enjeux de la prise en charge qui sont notamment la cicatrisation de la muqueuse et l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes.

Qualité de vie

Pour rappel, la qualité de vie des patients avait été analysée dans les études SELECTION et SELECTION LTE dans des analyses exploratoires. Dans l'étude SELECTION, pour la phase d'induction (à la semaine 10), plusieurs échelles de qualité de vie ont été utilisées : score IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), score EuroQol (EQ-5D), score SF-36 et score WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Le questionnaire IBDQ est un outil spécifique de l'évolution de l'activité et

des symptômes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, on ne peut pas tirer de conclusion dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. L'objectif principal de l'étude SELECTION LTE était l'évaluation du profil de tolérance du filgotinib, la qualité de vie étant un critère purement exploratoire. Compte tenu de ces réserves méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie. Les données nouvelles présentées¹⁰, de nature exploratoire, ne remettent pas en cause cette conclusion.

3.1.2 Données cliniques pour XELJANZ (tofacitinib) dans la RCH de l'adulte

3.1.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 20/03/2019)

L'évaluation initiale du tofacitinib (XELJANZ 5 et 10 mg, comprimés) reposait sur trois études contrôlées et une étude ouverte de tolérance au long cours, en cours.

Pour l'induction d'une rémission : deux études de phase III, contrôlées, randomisées, en double-aveugle, ont comparé tofacitinib 10mg x2/j au placebo selon une méthodologie similaire (OCTAVE 1 et OCTAVE 2). Ces études ont randomisé 1 139 patients dont 905 patients dans le groupe tofacitinib et 234 patients dans le groupe placebo. Dans l'étude OCTAVE 1, les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement conventionnel [par aminosalicylés (93,5%) et/ou par corticoïdes (90,6%) et/ou par immunosuppresseur (76,1%)], et un traitement par anti-TNF dans 53,3% des cas. Parmi l'ensemble des patients de l'étude, 80,6% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 74,9% en échec aux corticoïdes, 74,1% en échec après immunosuppresseur et 51,3% en échec d'anti-TNF. Dans l'étude OCTAVE 2, les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement conventionnel [par aminosalicylés (92,1%) et/ou par corticoïdes (90,0%) et/ou par immunosuppresseur (71,7%)] et un traitement par anti-TNF dans 55,3% des cas. Parmi l'ensemble des patients de l'étude, 71,9% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 71,3% en échec aux corticoïdes, 69,5% en échec après immunosuppresseur et 52,1% en échec d'anti-TNF. Après 8 semaines de traitement :

- la proportion de patients ayant eu une rémission (critère de jugement principal) a été plus élevée dans les groupes tofacitinib que dans le groupe placebo :
 - dans l'étude OCTAVE 1 : cette proportion a été de 18,5% dans le groupe tofacitinib et de 8,2% dans le groupe placebo, soit une différence de 10,3%, IC95% [4,3 ; 16,3], p=0,0070.
 - dans l'étude OCTAVE 2 : cette proportion a été de 16,6% dans le groupe tofacitinib et de 3,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 13%, IC95% [8,1 ; 17,9], p=0,0005.
- la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib que dans le groupe placebo :
 - dans l'étude OCTAVE 1 : cette proportion a été de 31,3% dans le groupe tofacitinib et de 15,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 15,7%, IC95% [8,1 ; 23,4], p=0,0005.
 - dans l'étude OCTAVE 2 : cette proportion a été de 28,4% dans le groupe tofacitinib et de 11,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 16,8%, IC95% [9,5 ; 24,1], p=0,0002.

Pour le maintien de la rémission dans l'étude OCTAVE Sustain : les patients inclus dans les études d'induction et ayant eu une réponse clinique (critère de jugement secondaire) à la semaine 8 ont été inclus dans l'étude de phase III OCTAVE Sustain, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, qui a comparé deux doses de tofacitinib au placebo. Ont été randomisés 593 patients dont 198 dans le groupe tofacitinib 5 mg x2/j, 197 dans le groupe tofacitinib 10 mg x2/j et 198 patients dans le groupe

¹⁰ Schreiber S, Feagan BG, Peyrin Biroulet L et al. Filgotinib improved health-related quality of life and led to comprehensive disease control in individuals with ulcerative colitis: data from SELECTION. J Crohns Colitis 2023;17(6):863-875.

placebo. Parmi eux, 179 patients étaient en rémission à l'inclusion. Après 52 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu une rémission (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 5mg (34,3%) que dans le groupe placebo (11,1%), soit une différence de 23,2%, IC 95% [15,3 ; 31,2], $p < 0,0001$. De même, cette proportion a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 10mg (40,6%) que dans le groupe placebo (11,1%), soit une différence de 29,5%, IC95% [21,4 ; 37,6], $p < 0,0001$. La supériorité du tofacitinib à ces deux posologies versus placebo a également été mise en évidence sur les critères de jugement secondaires « cicatrisation muqueuse à la semaine 52 » et « proportion de patients en rémission prolongée sans corticoïdes chez les patients en rémission à l'inclusion aux semaines 24 et 52 » sachant que ces deux critères ont été analysés avec une méthode appropriée de gestion du risque alpha. Des analyses en sous-groupes, à caractère exploratoire, n'ont pas mis en évidence de différence entre les résultats selon que les patients aient ou non été en échec aux anti-TNF à l'inclusion.

Les résultats (intermédiaires) d'une étude de suivi non comparative (OCTAVE OPEN) avaient été présentés.

La Commission a estimé que :

- la méthodologie des trois études est de bonne qualité (contrôlée, randomisée, double aveugle, choix des critères d'inclusion). Le tofacitinib à la posologie de 10 mgx2/j a démontré qu'il était plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission et la maintenir (jusqu'à 52 semaines à la posologie de 5 ou 10 mgx2/j) chez des patients en échec (inefficacité ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un traitement par anti-TNF. Selon des analyses en sous-groupes, prévues au protocole, ce résultat ne dépendrait pas du fait que les patients aient été ou non en échec aux anti-TNF à l'inclusion. Néanmoins, ces analyses, à caractère exploratoire, ne permettent pas de tirer de conclusion solide.
- Chez les patients naïfs d'anti-TNF (50% des effectifs) la pertinence de la comparaison au placebo n'a pas été jugée acceptable par la Commission dans un contexte où une comparaison aux anti-TNF était réalisable. Il n'est donc pas possible d'apprécier et de quantifier la place du tofacitinib dans la stratégie thérapeutique en 2^{ème} ligne de traitement, ce qui est regrettable.
- En 3^{ème} ligne de traitement, chez les patients en échec aux traitements conventionnels (amino-5salicylés, corticoïdes immunosuppresseurs) et aux anti-TNF (50% de patients), on ne dispose pas de données cliniques ayant comparé tofacitinib au védolizumab. Néanmoins, la Commission considère que l'absence de comparaison directe est acceptable, en raison du développement concomitant de ces 2 médicaments.
- L'efficacité et le profil de tolérance du tofacitinib restent mal établis au long cours dans la RCH avec une durée limitée à 52 semaines dans l'étude de maintien de la rémission. Les résultats définitifs de l'étude ouverte compléteront utilement les données disponibles.
- L'effet sur la qualité de vie reste à établir dans un contexte où XELJANZ est le premier médicament administré par voie orale.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles versus placebo et tenant compte des phénomènes d'échappements observés avec les traitements de la RCH, le tofacitinib est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié uniquement en 3^{ème} ligne, comme ENTYVIO, chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF. En l'absence de comparaison aux anti-TNF, le tofacitinib n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert en 2^{ème} ligne.

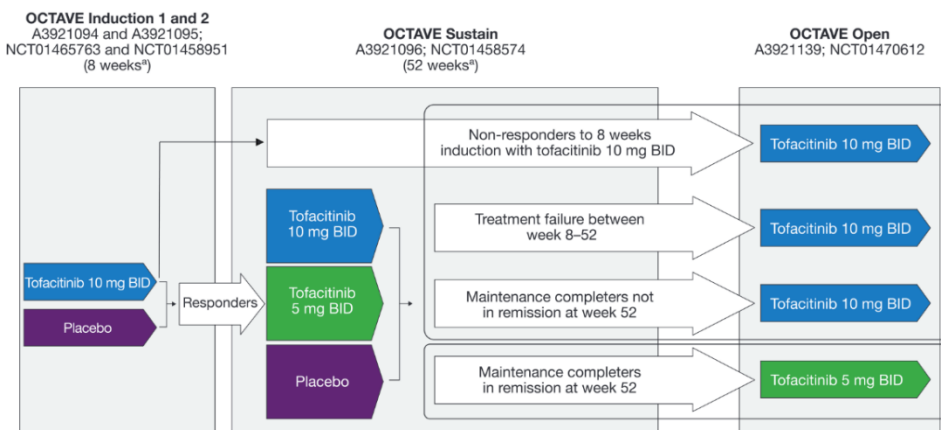
3.1.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

- ➔ Données issues d'études contrôlées et randomisées versus placebo ou comparateur cliniquement pertinent : néant.

➔ Autres données d'efficacité présentées par le laboratoire :

– **Résultats finaux de l'étude OCTAVE Open¹¹ de suivi des patients, tous recevant le tofacitinib**

Objectif et méthodes : l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long-terme du tofacitinib dans le traitement de la RCH active modérée à sévère. L'évaluation de l'efficacité et de la qualité de vie est un objectif secondaire. L'étude a été conduite dans 252 centres de 31 pays dont **9 centres en France ayant inclus 29 patients, soit 3,1% de la population totale**. Le schéma d'étude a été le suivant :



- L'étude est conçue pour évaluer **de façon descriptive et sans groupe contrôle** la tolérance à long-terme du tofacitinib ; les critères d'efficacité sont évalués de manière exploratoire. L'efficacité a été évaluée par : la rémission aux mois 2, 12, 24 et 36 (rémission définie avec un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1 et un sous-score de saignement total rectal = 0) ; la rémission clinique aux mois 2, 12, 24 et 36 (définie avec un score Mayo ≤ 2 sans aucun sous-score > 1) ; la proportion de patients avec une rémission selon le Mayo Score Partiel (PMS) durant le suivi ([PMS ≤ 2 , sans aucun sous-score > 1] ; la proportion de patients avec une cicatrisation muqueuse aux mois 2, 12, 24 et 36 (définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1) ; la proportion de patients avec un score total IBDQ ≥ 170 au cours du temps.
- Résultats :
 - Un total de 944 patients a reçu au moins une dose de tofacitinib pendant une période allant jusqu'à 7 ans. Comme prévu par le protocole, les patients en rémission à la semaine 52 à l'inclusion dans OCTAVE Sustain ont reçu du 5 mg de tofacitinib dans l'étude OCTAVE Open, soit 18,5% de l'effectif total. Pour les patients ayant terminé OCTAVE Sustain sans être en rémission, ceux ayant arrêté précocement l'étude OCTAVE Sustain suite à l'échec du traitement et ceux non répondeurs à la semaine 8 dans OCTAVE 1 et 2 ont reçu 10 mg de tofacitinib, soit 81,5% de l'effectif total. Cependant, la posologie initiale pouvait être modifiée. Ainsi, parmi ceux (N = 175) alloués initialement au tofacitinib 5 mg deux fois par jour, 50 (28,6%) ont augmenté leur dose à 10 mg deux fois par jour au cours de l'étude. Parmi ceux ayant initialement reçu 10 mg de tofacitinib deux fois par jour dans OCTAVE Open (N = 769), 98 (12,7 %) ont diminué la dose à 5 mg deux fois par jour au cours de l'étude.
 - Les données d'efficacité ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du tofacitinib en l'absence de groupe contrôle. Elles sont présentées à titre indicatif : au mois 36, avec le tofacitinib 5 et 10 mg deux par jour, respectivement 66,9 % et 40,3 % ont eu une réponse clinique, 64,6 % et 37,1 % ont eu une amélioration endoscopique et 58,9 % et 33,7 % ont maintenu ou atteint une rémission.

¹¹ Sandborn WJ et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. Aliment Pharmacol Ther 2022;55(4):464-478.

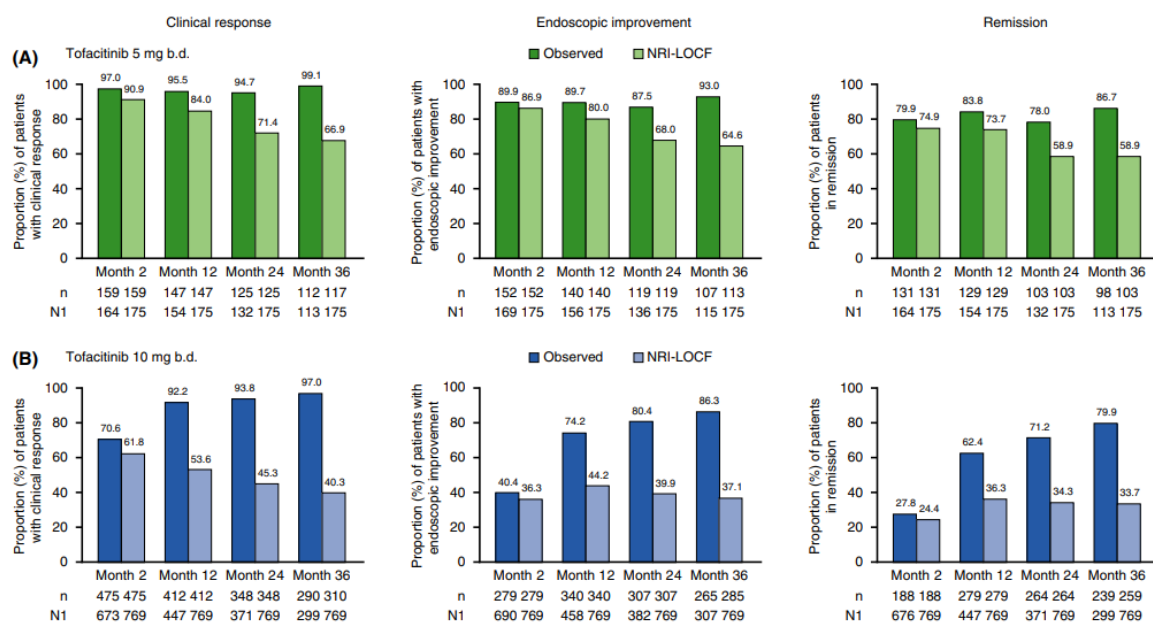


Figure 1 : résultats des critères secondaires (exploratifs) d'efficacité dans OCTAVE Open

Le laboratoire fait état également de deux analyses supplémentaires publiées de l'étude de suivi OCTAVE Open :

- Il s'agit d'une **analyse post-hoc en sous-groupe**¹² dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du tofacitinib 10 mg deux fois par jour en cas d'induction prolongée de 8 semaines supplémentaires chez les répondeurs non répondeurs au traitement d'induction initial dans OCTAVE Open :
 - La réponse clinique a été définie comme une diminution du score Mayo total de 3 points et de 30 % par rapport au score de référence de l'étude d'induction, ainsi qu'une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou un sous-score de saignement rectal absolu de 0 ou 1. Après 8 semaines supplémentaires de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour, 52,2 % (154/295) des patients non répondeurs lors de l'induction initiale ont eu une réponse clinique, dont 44,2% (68/154) n'avaient pas connu d'échec antérieur par anti-TNF et 55,8 % un échec antérieur par un anti-TNF (86/154). Au total, le nombre de patients ayant une réponse clinique après 8 semaines d'induction (OCTAVE Induction 1 et 2) ou après 16 semaines (8 semaines supplémentaires d'induction avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open) a été de 675/905 (74,6 %).
 - les répondeurs tardifs ont été définis comme les non-répondeurs à l'induction qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 8 de l'étude OCTAVE Open et qui ont continué à recevoir du tofacitinib 10 mg dans l'étude OCTAVE Open. Parmi les répondeurs tardifs, respectivement 70,3 % (104/148), 44,6 % (66/148) et 56,8 % (84/148) ont maintenu une réponse clinique, étaient en rémission et ont eu une amélioration endoscopique, au mois 12 (sur la base des lectures locales, NRI-LOCF). Les valeurs correspondantes au mois 36 ont été respectivement de 56,1 %, 52,0 % et 44,6 %. Cela était également retrouvé lorsque les données étaient stratifiées en fonction de l'échec du traitement antérieur par anti-TNF.
 - Le RCP de XELJANZ (tofacitinib) précise que chez les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg administrée deux

¹² Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Quirk D et al. Efficacy and Safety of Extended Induction With Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20(8):1821-1830.

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

– **Une analyse post-hoc dans le sous-groupe des patients selon l'échec ou non à un traitement par anti-TNF¹³ :**

- Objectif et méthodes : l'objectif était d'évaluer l'efficacité du tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour selon que les patients aient été en échec ou non à au moins un anti-TNF.
- La population d'analyse est celle regroupée des patients des études de phase 3 OCTAVE Induction 1 et 2 (N = 1139), de l'étude de phase 3 OCTAVE Sustain maintenance (N = 593) et de la sous-population d'escalade de dose de l'étude d'extension ouverte OCTAVE Open (N = 59).
- Résultats : à la semaine 8 (induction) et à la semaine 52 (entretien), le tofacitinib a été associé à une meilleure efficacité, en comparaison au placebo, indépendamment de l'échec d'un traitement antérieur par un anti-TNF et du type de non-réponse (primaire ou secondaire). Au cours de l'étude ouverte OCTAVE Open, chez les patients en échappement au traitement d'entretien par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, l'augmentation de la dose de tofacitinib à 10 mg deux fois par jour a permis à la plupart des patients de récupérer une réponse clinique dès le deuxième mois, qui s'est généralement maintenue jusqu'au mois 36. Ces résultats, en plus du fait qu'il s'agisse d'une analyse post-hoc, doivent être interprétés en tenant compte de plusieurs limites méthodologiques, relevées par les auteurs : caractère ouvert et sans groupe contrôle de OCTAVE Open, absence de définition de la nature de l'échec (primaire ou secondaire) à l'anti-TNF dans le protocole, taille réduite de l'effectif de la sous-population d'escalade de dose de l'étude d'extension ouverte OCTAVE Open.

– **Une analyse post-hoc évaluant les effets du tofacitinib sur les manifestations extra-intestinales (MEI) de la RCH dans les études OCTAVE Induction et OCTAVE Sustain¹⁴**

- Objectif et méthodes : les données des deux études d'induction (OCTAVE Induction 1 et 2) et de l'étude d'entretien de 52 semaines (OCTAVE Sustain) ont été regroupées. L'effet du tofacitinib sur les résultats d'efficacité stratifiés selon le statut MEI, la proportion d'MEI antérieures et actives prédéfinis au départ et le changement par rapport à l'inclusion des MEI ont été déterminés à la fin de la période de traitement (semaines 8 ou 52) ou à l'arrêt précoce. Vingt-sept pour cent (27,0 %) des patients inclus dans OCTAVE Induction 1 et 2 et 9,0 % de ceux de OCTAVE Sustain, avaient des antécédents de MEI (antérieures ou actives), respectivement.
- Résultats :
 - Les patients traités par tofacitinib 10 mg deux fois par jour (BID) ont eu une rémission et une amélioration endoscopique dans toutes les études, indépendamment de tout antécédent de MIE. Une plus grande proportion de patients avaient une arthrite périphérique active à l'inclusion dans OCTAVE Induction 1 et 2 par rapport à ceux dans OCTAVE Sustain. Dans OCTAVE Induction 1 et 2, la majorité des patients traités par tofacitinib et par placebo atteints d'arthrite périphérique active n'ont connu aucun changement

¹³ Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara A et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20(3):591-601.

¹⁴ Rubin D, Reinisch W, Greuter T et al. Extraintestinal manifestations at baseline, and the effect of tofacitinib, in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol 2021 16;14:17562848211005708.

(respectivement 81,3 % et 85,7 %) ; l'amélioration, peu observée est similaire entre les groupes tofacitinib et placebo (respectivement, 15,6 % et 14,3 %).

- À la semaine 52, une amélioration de l'arthrite périphérique active a été observée chez les patients recevant tofacitinib (16,7 % à la posologie de 5 mg deux fois par jour et 33,3 % à celle de 10 mg deux fois par jour).
- Conclusion : les résultats ne permettent pas de conclure à un éventuel effet du tofacitinib pour réduire ou prévenir les manifestations extra-intestinales dans le traitement de la RCH de l'adulte à la posologie de 5 ou 10 mg deux fois par jour. Mais la méthodologie (analyse post-hoc, absence de gestion du risque de faux positif) limite la portée des résultats.

Etude¹⁵ évaluant deux schémas posologiques du tofacitinib :

- Objectif et méthodes : cette étude de phase III/IV avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du tofacitinib selon deux modalités posologiques : stratégie de désescalade de la dose de 10 mg à 5 mg deux fois par jour en comparaison au maintien de la dose 10 mg deux fois par jour chez les patients ayant reçu le tofacitinib durant au moins 2 ans dans l'étude OCTAVE open et en rémission stable pendant au moins 6 mois sous tofacitinib 10mg deux fois par jour. Les patients ont été randomisés pour recevoir le tofacitinib à la posologie de 10 mg ou de 5 mg deux fois par jour. La rémission stable a été définie par un score Mayo partiel ≤ 2 , sans sous-score individuel > 1 et un sous-score de saignement rectal de 0 à chaque visite d'étude quand cette information était disponible pendant une période de 6 mois, et au moins 1 évaluation de la rémission basée sur le score Mayo. Si une endoscopie n'était pas réalisée dans les 6 mois précédant l'inclusion, un score endoscopique de 0 ou 1 dans le cadre de l'étude OCTAVE Open était nécessaire avant la randomisation. Les patients ne devaient pas avoir reçu de corticoïde pour leur RCH pendant au moins 4 semaines avant leur inclusion. Si en cours d'étude, un sujet avait une augmentation des symptômes cliniques (saignements rectaux, fréquence des selles), une endoscopie a été faite pour caractériser une éventuelle poussée, et ajuster la dose. Le critère d'évaluation principal a été la rémission du score Mayo modifié après 6 mois de traitement.
- Résultats :
 - 140 patients ont été randomisés [1:1] pour recevoir la dose de 5 mg (N = 70) ou 10 mg (N= 70) de tofacitinib ; 77,1 % des patients du groupe 5 mg et 90,0 % de ceux du groupe 10 mg ont été en rémission selon le score Mayo modifié après 6 mois, soit une différence ajustée de +12,9 % (IC_{95%} [0,5% ; 25,0%]).
 - Les résultats divergent dans les sous-groupes de patients selon le sous-score endoscopique initial de 0 et versus 1 (respectivement 9,8 %, IC_{95%} [- 3,0% ; + 22,6%] et 21,1 % IC_{95%}[- 6,1% ; + 48,2%]), et dans celui des patients en échec ou non à un anti-TNF avant l'inclusion [respectivement 9,5 %, IC_{95%} [- 6,6 % ; + 25,6%] et 17,4 % IC_{95%} [-1,6 % ; + 36,3%]).
 - Les données jusqu'à 42 mois de suivi suggèrent que la proportion de patients répondeurs décline avec le temps, et qu'elle serait supérieure chez les patients du sous-groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg).
- Conclusions :
 - la plupart des patients en rémission stable sous traitement d'entretien à 10 mg deux fois par jour sont restés en rémission après réduction de la dose à 5 mg.
 - Chez les patients dont la dose a été diminuée, ceux en rémission endoscopique profonde et ceux sans échec antérieur à un anti-TNF seraient plus susceptibles de rester en rémission.

¹⁵ Séverine Vermeire S, Su C, Lawendy N et al. Outcomes of Tofacitinib Dose Reduction in Patients with Ulcerative Colitis in Stable Remission from the Randomised RIVETING Trial. J Crohns Colitis 2021;15(7):1130-1141.

- Ces données doivent être interprétées en tenant compte de l'absence de groupe contrôle, de l'absence de résultats sur d'autres critères d'efficacité (rémission endoscopique par exemple) et sachant que les données d'efficacité sont limitées à 6 mois de traitement.
- Les auteurs notent qu'une durée de suivi plus longue est nécessaire pour mieux caractériser l'impact de la réduction de dose sur le contrôle de la RCH, notamment selon que les patients soient en échec ou non à un anti-TNF, ou en fonction de l'état à l'endoscopie de la muqueuse. L'analyse per protocole (et non en intention de traiter), la multiplicité des analyses, la taille des échantillons, l'attrition, limitent la robustesse et la généralisabilité des résultats.
- Au total, il n'est pas établi que le contrôle de la maladie soit maintenu si les patients reçoivent une dose de 5 mg plutôt que 10 mg de tofacitinib deux fois par jour.

➔ Données issues de comparaisons indirectes avec des comparateurs cliniquement pertinents.

Le laboratoire a présenté les résultats de comparaisons indirectes qui sont présentées au chapitre des données d'utilisation.

Qualité de vie

Pour rappel, dans les études d'induction OCTAVE 1 et 2, l'amélioration de la qualité de vie a été en faveur du tofacitinib par rapport au placebo après 8 semaines de traitement (critère secondaire à caractère exploratoire), mais en revanche n'a pas été évaluée dans l'étude de maintien de la rémission.

Le laboratoire a présenté de nouvelles données évaluant la qualité de vie. Ces données proviennent :

- Des données de qualité de vie collectées dans l'étude de suivi, sans groupe contrôle, OCTAVE Open¹⁶, avec évaluation par trois échelles IBDQ, EQ-5D et SF-36 et dans quatre sous-groupes¹⁷.
- d'une analyse post-hoc étudiant la corrélation entre le score Mayo (total ou sous-scores individuels) ou le score IBDQ (total et domaines individuels) et les composantes du questionnaire WPAI-UC (présentisme, perte de productivité au travail, diminution de l'activité) en utilisant les données des études d'induction OCTAVE et de l'étude d'entretien OCTAVE Sustain¹⁸ ;

Compte tenu de l'objectif de l'étude Targownik et al¹⁸ et de la méthodologie utilisée dans les deux études (analyses post-hoc, absence de groupe contrôle, multiplicité des évaluations mais absence de gestion du risque global de faux positifs), ces données ne permettent pas de tirer de conclusion solide, et ne modifient donc pas les conclusions rendues précédemment.

¹⁶ Biedermann L, Dubinsky MC, Vermeire S et al. Health-Related Quality of Life Outcomes With Tofacitinib Treatment in Patients With Ulcerative Colitis in the Open-Label Extension Study, OCTAVE Open. *Inflamm Bowel Dis* 2022 Oct 15;izac222. doi: 10.1093/ibd/izac222. Online ahead of print.

¹⁷ « maintenance remitters » : patients qui ont complété OCTAVE Sustain, en rémission et recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour ; « maintenance non-remitters » : patients qui ont complété OCTAVE Sustain et qui n'étaient pas en rémission, recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour ; « maintenance treatment failures » : patients avec un échec au traitement entre l'inclusion (soit après 8 semaines dans OCTAVE 1 ou 2) et la semaine 52 de l'étude OCTAVE Sustain et recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour ; « IndNRs » (induction non-responders) : patients sans réponse clinique à la fin des études d'induction OCTAVE 1 et 2 et recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

¹⁸ Targownik L, Dubinsky M, Steinwurz F. et al. Disease Activity and Health-related Quality of Life Relationships with Work Productivity in Patients with Ulcerative Colitis in OCTAVE Induction 1 and 2 and OCTAVE Sustain. *J Crohns Colitis* 2023;17(4):513-523.

3.1.3 Données cliniques pour RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH de l'adulte

3.1.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 04/01/2023)

Le bénéfice clinique de RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH repose sur trois études de phase III, comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, qui démontrent son efficacité en comparaison au placebo, tant pour l'induction de la rémission de la poussée de RCH (deux études) que pour son maintien (une étude). La taille des effectifs de ces études et la représentativité des patients atteints de RCH est acceptable. En comparaison au placebo, la taille d'effet dans la population globale évaluée est pertinente sur les critères cliniques et endoscopiques. Les données suggèrent aussi un effet bénéfique sur la qualité de vie des patients (réduction pertinente du nombre de selles). Une comparaison indirecte n'a pas mis en évidence de supériorité de l'upadacitinib (RINVOQ) en termes d'efficacité par rapport autres médicaments (agent biologique) dans le traitement de la RCH en traitement d'entretien, y compris en 3ème ligne de traitement.

La portée des résultats est limitée par plusieurs points majeurs (cf. EPAR) rendant difficile son positionnement dans la stratégie thérapeutique, du fait de limites méthodologiques importantes :

- l'évaluation de l'upadacitinib dans la RCH a été faite en comparaison au placebo tant en 2^{ème} ligne (échec aux seuls traitements conventionnels) qu'en 3^{ème} ligne de traitement (échec aux traitements conventionnels, anti-TNF et au védolizumab). Or il existe des comparateurs cliniquement pertinents dans ces deux lignes de la stratégie thérapeutique. La comparaison au placebo est discutable et regrettable pour les patients notamment pour ceux ayant reçu un traitement prolongé en entretien.
- les études d'induction ont inclus des patients en échec, naïfs et non naïfs de traitement biologique, tant pour la phase d'induction que pour la phase d'entretien. Le laboratoire revendique dans ces conditions la seule prise en charge en 3^{ème} ligne de traitement. Cependant, aucun ajustement de multiplicité pour les tests inférentiels des critères d'évaluation dans ce sous-groupe n'a été fait ; les résultats, exploratoires, ne permettent pas d'estimer de manière robuste la taille d'effet après échec des traitements conventionnels, en comparaison aux anti-TNF et au védolizumab, ou en 3^{ème} ligne après échec des anti-TNF et du védolizumab.

3.1.3.2 Nouvelles données d'efficacité

Aucune nouvelle donnée d'efficacité ou de qualité de vie n'a été présentée par le laboratoire depuis la précédente évaluation par la CT du 4/01/2023.

3.2 Profil de tolérance

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

3.2.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK¹⁹

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

3.2.1.1 Contexte

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

- 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 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.

¹⁹ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Procedure Art 20 of Regulation No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) ; Cibinqo (abrocitinib) ; Olumiant (baricitinib) ; Rinvoq (upadacitinib) ; Jyseleca (filgotinib). EMA/586384/2022. 12 January 2023.

3.2.1.2 Résumé de l'étude ORAL Surveillance A3921133

Objectif et méthodologie

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une **étude de tolérance de phase IIIb/IV** (N = 4 362) **comparant le tofacitinib à deux doses, 5 mg (posologie de l'AMM) et 10 mg (posologie hors AMM), deux fois par jour) aux anti-TNF α** . L'étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire²⁰. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

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

Les co-critères d'évaluation principaux ont été 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.

²⁰ Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient définis comme suit : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, HDL < 40mg/dL, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant des antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires.

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

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

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

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

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

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

d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.1.3 Conclusions du PRAC & modification des AMM

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

Bien que les données sur les patients atteints de rectocolite hémorragique et de rhumatisme psoriasique soient limitées, les résultats de l'étude A3921133 conduites sur 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 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (ou dans une autre indication) 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 de MTEV avec le baricitinib par rapport à un inhibiteur du TNF α chez les patients atteints de PR.
- Sur la base des données mécanistiques disponibles, du profil de sécurité connu des anti-JAK, le PRAC a considéré que les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance étaient des effets généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK (filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib et abrocitinib). Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts ad hoc. La population de l'étude ORAL Surveillance est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les indications dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le rhumatisme psoriasique (RP) pour l'arthrite 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 restrictive²¹. « 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 3b/4 spécifiquement conçue pour évaluer l'innocuité du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux anti-TNF et représente, sur le plan méthodologique, la base de conclusion la plus solide possible. Les résultats de cette étude ont montré une incidence plus élevée de MACE, de tumeurs malignes, de MTEV, d'infections graves et, surtout, de la mortalité chez les patients âgés de ≥ 50 ans atteints de PR modérée à sévère et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire traité par tofacitinib par rapport aux anti-TNF.**
- Les résultats préliminaires de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023), incluant les données de plusieurs bases de données de soins de santé sur les patients atteints de PR, ont montré une augmentation du taux de MACE et de TEV avec le baricitinib par rapport aux anti-TNF chez les patients atteints de PR.
- 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

²¹ 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.

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 présentent moins de facteurs de risque de MACE et de tumeur maligne, mais chez qui des doses plus élevées peuvent être utilisées. Ces populations comprennent les enfants et les adolescents et cela est préoccupant, notamment en raison du risque de malignité associé à ce traitement (y compris le lymphome) dans ces populations.

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

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

3.2.2 Profil de tolérance de chaque anti-JAK

3.2.2.1 tofacitinib (XELJANZ)

Données issues du RCP : Résumé du profil de tolérance (Cf. RCP pour plus de précision)

Selon le RCP, dans la polyarthrite rhumatoïde :

- les effets indésirables graves les plus fréquents ont été des infections graves. Dans l'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infections des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, infection à cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomycose).
- Au cours des études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo ou MTX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois ont été : 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, ont été le zona (0,19 %) et la pneumonie (0,15 %).

Dans le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la rectocolite hémorragique : le profil de tolérance observé chez les patients atteints de ces pathologies a été globalement conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec le tofacitinib. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant le tofacitinib 10 mg deux fois par jour (XELJANZ) au cours des études d'induction chez les patients atteints de RCH ont été des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies. Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH.

Données du PGR (Plan de gestion des risques) de XELJANZ

Le PGR de XELJANZ (tofacitinib) a été mis à jour pour être en ligne avec les propositions soumises dans le cadre de la procédure de saisine au titre de l'article 20 pour les inhibiteurs de JAK. Le PGR en vigueur est la version 30.2 en date du 26/10/2022. Il est présenté dans le tableau ci-dessous :

PGR de XELJANZ

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

Données issues des PSUR

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.

3.2.2.2 filgotinib (JYSELECA)

Données issues du RCP : Résumé du profil de tolérance (Cf. RCP pour plus de précision).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été 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 %). De manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par filgotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Le RCP indique que dans la RCH, l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION.

Données issues du PSUR

Depuis la dernière évaluation par la Commission, une nouvelle version du plan de gestion des risques est disponible pour JYSELECA (filgotinib). La version en vigueur (version 6.0) du 27/10/2022 est résumé dans le tableau ci-dessous.

PGR de JYSELECA

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

Données issues des PSUR

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.

3.2.2.3 upadacitinib (RINVOQ)

Données issues du RCP : Résumé du profil de tolérance (Cf. RCP pour plus de précision)

Selon le RCP :

- Dans 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) dans les essais cliniques contrôlés par placebo 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 %).

- Dans la dermatite atopique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (25,4 %), l'acné (15,1 %), l'herpès (8,4 %), les céphalées (6,3 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (5,5 %), la toux (3,2 %), la folliculite (3,2 %), les douleurs abdominales (2,9 %), les nausées (2,7 %), la neutropénie (2,3 %), la pyrexie (2,1 %) et la grippe (2,1 %).
- Dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 3 % des patients) dans les essais cliniques contrôlés par placebo en traitement d'induction et d'entretien avec l'upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,9 %), la pyrexie (8,7 %), l'augmentation de la CPK dans le sang (7,6 %), l'anémie (7,4 %), les céphalées (6,6 %), l'acné (6,3 %), le zona (6,1 %), la neutropénie (6,0 %), le rash (5,2 %), la pneumonie (4,1 %), l'hypercholestérolémie (4,0 %), la bronchite (3,9 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (3,9 %), la fatigue (3,9 %), la folliculite (3,6 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (3,5 %), l'herpès (3,2 %) et la grippe (3,2 %).
- 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 observé pendant la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.
- **Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le risque d'effet indésirable est plus élevé avec l'upadacitinib 30 mg une fois par jour. Par conséquent, la dose recommandée à long terme dans cette population est de 15 mg une fois par jour.**

PGR de RINVOQ

RINVOQ (upadacitinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 13.3) dont le résumé des risques et des informations manquantes est détaillé dans le tableau ci-dessous.

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

Données issues des PSUR

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 310 263 patients-années dont 90 916 patients-années 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.

3.2.2.4 Profil de tolérance des autres anti-JAK réévalués par le PRAC

OLUMIANT (baracitinib) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs), de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique et de la pelade sévère de l'adulte. CIBINQO (abrocitinib) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Ces deux anti-JAK font l'objet de restrictions d'utilisation similaires. Cf. les avis de réévaluation dans leurs indications AMM.

3.2.2.5 Autres informations pour le bon usage des anti-JAK

Les anti-JAK réévalués (filgotinib, tofacitinib et upadacitinib) ne doivent donc 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 cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) et les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). Ils font également l'objet de nombreuses précautions d'emploi :

Association avec d'autres traitements : leur utilisation est déconseillée en association avec d'autres immunosuppresseurs puissants tels que les antagonistes du TNF, les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/IL-23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection. L'incidence des effets indésirables a été plus élevée pour l'association de tofacitinib et MTX par rapport à tofacitinib en monothérapie dans les études cliniques sur la PR.

Thrombose veineuse rétinienne (TVR) : des cas de TVR ont été rapportés chez des patients traités par tofacitinib.

Pneumopathie interstitielle : des précautions sont recommandées chez des patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques car ils peuvent être plus à risque d'infections. Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec tofacitinib, au cours des études cliniques sur la PR et lors de la période post-commercialisation, bien que le rôle de l'inhibition de la voie Janus kinase (JAK) dans ces cas soit inconnu. Il a été démontré que les patients asiatiques atteints de PR avaient un risque accru de pneumopathie interstitielle.

Perforations gastro-intestinales et diverticulites : le tofacitinib et l'upadacitinib doivent être utilisés avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque de perforation gastro-intestinale (par exemple les patients ayant une diverticulose, des antécédents de diverticulite ou prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticoïdes ou des opioïdes).

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

Tumeurs malignes en dehors des cas de cancers du poumon et de lymphomes observés avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF au cours de l'étude randomisée post-autorisation

ORAL Surveillance chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, d'autres tumeurs malignes ont été observées chez des patients traités avec tofacitinib au cours des études cliniques et depuis la commercialisation de tofacitinib, incluant sans s'y limiter le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas. Un taux plus élevé de tumeurs malignes a également été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg.

Des cancers cutanés non-mélanome (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités avec le tofacitinib, le filgotinib et l'upadacitinib. Un examen cutané périodique est recommandé pour tous les patients, notamment ceux présentant des facteurs de risque de cancer cutané. Un taux plus élevé de CCNM a été observé avec l'upadacitinib 30 mg par rapport à l'upadacitinib 15 mg.

Tuberculose

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement avec le tofacitinib chez les patients ayant été exposés à la TB ou ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB est endémique. Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de tofacitinib. Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'administration de tofacitinib chez les patients présentant un dépistage négatif de la TB ayant cependant des antécédents de TB latente ou active et pour lesquels une prise en charge thérapeutique appropriée n'a pas pu être confirmée, ou chez les patients présentant un dépistage négatif mais exposés à des facteurs de risque de TB.

L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une TB active.

Réactivation virale

- Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés chez les patients traités par tofacitinib. L'incidence du zona semble être majorée chez les patients traités par 10 mg deux fois, chez les patients japonais ou coréens et chez ceux présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³ ou ceux atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement avec tofacitinib.
- Le risque de zona semble être plus élevé chez les patients japonais traités par l'upadacitinib. Si un patient développe un zona, l'interruption du traitement avec l'upadacitinib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'épisode.
- Le dépistage d'une hépatite virale et la surveillance d'une réactivation doivent être effectués avant le début du traitement avec l'upadacitinib et pendant le traitement. Les patients positifs pour l'anticorps anti-hépatite C et pour l'ARN du virus de l'hépatite C ont été exclus des études cliniques. Les patients positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B ou pour l'ADN du virus de l'hépatite B ont été exclus des études cliniques. Si l'ADN du virus de l'hépatite B est détecté au cours d'un traitement avec l'upadacitinib, un spécialiste du foie doit être consulté.

Vaccinations

- Avant d'initier le traitement avec tofacitinib, il est recommandé que tous les patients, en particulier ceux atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile, aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec tofacitinib.
- La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du

virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.

- Avant d'initier un traitement par le filgotinib, il est recommandé de mettre à jour les vaccinations, y compris les vaccins prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.
- Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne la réponse à une vaccination par des vaccins vivants chez les patients recevant de l'upadacitinib. L'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement avec l'upadacitinib n'est pas recommandée.

Anomalies hématologiques

Pour le tofacitinib, il n'est pas recommandé :

- d'initier ou de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez les patients ayant une numération lymphocytaire confirmée inférieure à 750 cellules/mm³. La numération lymphocytaire doit être surveillée au début du traitement et tous les 3 mois par la suite.
- d'initier le traitement avec tofacitinib chez les adultes ayant une NAN inférieure à 1 000 cellules/mm³ et chez les patients pédiatriques ayant une NAN inférieure à 1 200 cellules/mm³. La NAN doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite.
- de débuter le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL et chez les patients pédiatriques ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'hémoglobine doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite.

Pour le filgotinib et l'upadacitinib : le traitement ne doit pas être commencé ou doit être interrompu temporairement chez les patients ayant un Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) < 1 x 10⁹ cellules/l, un Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL) < 0,5 x 10⁹ cellules/l ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dl observés au cours du suivi de routine du patient.

Enzymes hépatiques

- Des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement avec tofacitinib chez les patients ayant des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) en particulier en cas d'administration concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le MTX.
- Le traitement par l'upadacitinib a été associé à une incidence accrue de l'élévation des enzymes hépatiques par rapport au placebo. Si des augmentations d'ALAT ou d'ASAT sont observées au cours de la prise en charge de routine du patient et qu'une lésion hépatique induite par le médicament est suspectée, le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Surveillance des lipides

Le traitement par anti-JAK a été associé à une augmentation dose-dépendante des paramètres lipidiques, notamment du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). En réponse à un traitement par statine, les élévations du cholestérol LDL sont revenues aux taux avant la mise sous traitement, bien que les preuves soient limitées. L'impact de ces hausses des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé. Les paramètres lipidiques doivent être évalués 12 semaines après le début du traitement par tofacitinib.

3.3 Données d'utilisation

3.3.1 JYSELECA (filgotinib)

3.3.1.1 Données de ventes – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de JYSELECA sont détaillées dans le tableau 3 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 confondus.

Tableau 3 : 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

3.3.2 RINVOQ (upadacitinib)

3.3.2.1 Données de ventes – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de RINVOQ sont détaillées dans le tableau 4 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 en moyenne tous dosages et indications confondus.

Tableau 4 : 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

3.3.3 XELJANZ (tofacitinib)

3.3.3.1 Données de ventes (source GERS)

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de XELJANZ sont détaillées dans le tableau 5 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 confondus.

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

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

3.3.3.2 Autres données d'utilisation

Le laboratoire a présenté les données issues d'études observationnelles. Il s'agit des études suivantes :

- Deux études comparant en vie réelle l'efficacité du tofacitinib à celle du védolizumab chez des patients ayant déjà été traités par anti-TNF :

Etude rétrospective²² comparant l'efficacité du tofacitinib et à celle du védolizumab dans une cohorte de patients inclus en France :

- Objectif et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique (9 centres français) dont l'objectif était de comparer l'efficacité du tofacitinib et à celle du védolizumab dans une cohorte de patients inclus en France avec une RCH et ayant déjà été exposé à au moins un anti-TNF α . Les patients inclus entre janvier 2019 et juin 2021 ont été identifiés à partir de bases de pharmacies hospitalières avec les critères suivants : patients âgés de 18 ans et plus, avec une RCH symptomatique (score Mayo partiel > 2), une prescription antérieure d'au moins un traitement biologique. Le védolizumab était administré à la posologie de 3 injections IV de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6, une injection supplémentaire étant possible à la semaine 10 sur décision du médecin. Le tofacitinib était administré par voie orale avec la posologie de 10 mg, deux fois par jour pendant 8 semaines. A la 8^{ème} semaine, une diminution de dose à 5 mg deux fois par jour était recommandée. Un calcul du nombre de sujets nécessaire a été fait pour le critère de jugement suivant : obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes après le traitement d'induction à la 16^{ème} semaine définie par un score Mayo partiel \leq 2 et la non-utilisation de corticoïdes. Les critères de jugement secondaires, exploratoires, ont été l'amélioration endoscopique à la 16^{ème} semaine, la cicatrisation muqueuse et la rémission histologique. Un total de 304 patients a été inclus, 126 recevant le tofacitinib et 178 le védolizumab. En l'absence de randomisation, le recours à une pondération par score de propension (approche IPTW utilisée) pour gérer les différences entre les caractéristiques des patients susceptibles d'influencer le critère de jugement a été mis en œuvre.
- Résultats :
 - la rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 16 a été atteinte chez 45,1% des patients recevant le tofacitinib et chez 40,2% de ceux recevant le védolizumab (aOR=0,82 [0,35-1,91], p=0,64), sans différence significative entre les deux groupes.
 - Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes d'événements ou d'effets indésirables, à l'exception d'une lymphopénie survenue chez 22,5 % (9/40) des patients du groupe tofacitinib et chez 9,2 % (7/76) de ceux du groupe védolizumab. Aucune lymphopénie sévère n'a été observée dans le groupe tofacitinib.
- En conclusion, cette étude ne montre pas que le tofacitinib soit plus efficace que le védolizumab pour induire une rémission clinique sans corticoïdes à la 16^{ème} semaine chez les patients ayant une RCH et en échec d'au moins un traitement par anti-TNF. On ne peut pour autant conclure à la non-infériorité ou à l'équivalence entre ces deux médicaments. La nature rétrospective de l'étude, l'absence d'analyse des biais résiduels limitent la robustesse de ces observations.

Etude comparant l'efficacité et la tolérance du védolizumab et à celles du tofacitinib chez des patients ayant déjà reçu un anti-TNF²³ :

- Objectif et méthodes : l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du védolizumab et à celles du tofacitinib chez des patients ayant déjà reçu un anti-TNF. Il s'agit d'une étude

²² Buisson A, Nachury M, Guilmoteau T et al. Real-world comparison of effectiveness between tofacitinib and vedolizumab in patients with ulcerative colitis exposed to at least one anti-TNF agent. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57(6):676-688.

²³ Straatmijer T, Biemans V, Visschedijk M et al. Superior Effectiveness of Tofacitinib Compared to Vedolizumab in Anti-TNF-experienced Ulcerative Colitis Patients: A Nationwide Dutch Registry Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(1):182-191.

observationnelle basée sur le registre national hollandais (ICC registry, registre observationnel, prospectif) incluant des patients adultes atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans 19 centres. Les patients atteints de RCH en échec à un traitement par un anti-TNF et qui ont débuté un traitement par védolizumab ou tofacitinib ont été identifiés dans le registre ICC. Les patients ayant à la fois une activité clinique et biochimique ou endoscopique de la maladie au début du traitement ont été sélectionnés. Les patients précédemment traités par védolizumab ou tofacitinib ont été exclus. La rémission clinique sans corticoïdes (Simple Clinical Colitis Activity Index ≤ 2), rémission biochimique (protéine C-réactive ≤ 5 mg/L ou calprotectine fécale ≤ 250 $\mu\text{g/g}$) et les profils de tolérance ont été comparés après 52 semaines de traitement.

– Résultats :

- Les résultats concernent 83 patients traités par védolizumab et 65 patients traités par tofacitinib. Selon l'analyse pondérée par le score de propension, les patients traités par tofacitinib seraient plus susceptibles d'être en rémission clinique sans corticoïdes et en rémission biochimique aux semaines 12, 24 et 52 que ceux traités par védolizumab. Il n'y a pas eu de différence observée entre les deux médicaments sur le taux d'infections ou d'événements indésirables graves.
- les auteurs notent que ces données doivent être interprétées en tenant compte de plusieurs limites méthodologiques. Aucun schéma standard d'optimisation de la dose n'a été appliqué ni pris en compte dans l'analyse. Les patients ont été inclus dans des hôpitaux universitaires et non universitaires, et l'optimisation des doses a pu dépendre du centre ou du médecin traitant. De plus, l'évaluation endoscopique n'était pas obligatoire et n'était effectuée qu'à la discrétion du médecin traitant. L'endoscopie était souvent effectuée lorsque les résultats cliniques et biochimiques étaient non concluants, source d'un biais d'information. Enfin, les traitements n'ont pas été attribués au hasard. Par conséquent, un ajustement sur les facteurs importants reconnus comme associés à la gravité de la maladie ou à un phénotype réfractaire dans la RCH a été mis en œuvre dans les analyses statistiques. Mais il n'y a pas eu de recherche des biais résiduels, la liste des facteurs potentiels de confusion pris en compte n'étant jamais exhaustive.
- Au total, ces résultats, qui portent sur des échantillons de taille limitée, sont à interpréter avec prudence en l'absence de comparaisons directes entre ces deux médicaments sur ce critère de jugement dans un essai randomisé.

➔ **Trois études observationnelles non comparatives** : une incluant des patients en France (Uzzan M et al), les deux autres aux USA (Long MD et al) ou en Espagne (Chaparro et al) :

- Objectif et méthodes : l'objectif principal de la **première étude** décrite²⁴ était d'évaluer la survie sans colectomie après une première administration de tofacitinib chez des patients hospitalisés avec un diagnostic de RCH. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs associés à la colectomie, la survie sans arrêt du tofacitinib, la réponse clinique, la rémission clinique sans corticoïdes aux semaines 6 et 14 et la tolérance en particulier concernant les infections, les événements cardiovasculaires majeurs, et les événements thromboemboliques veineux.
- Cette étude, observationnelle et multicentrique a été faite sur la base du registre français du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). Les patients ont été recrutés **de façon rétrospective entre janvier 2017 et mai 2020**, ou de façon prospective à partir du 1^{er} juin 2020. Les critères d'inclusion ont été : patients âgés de plus de 16 ans, diagnostic de RCH basé sur les critères d'ECCO, admission en hospitalisation pour une

²⁴ Uzzan M, Bresteau C, Laharie D et al. Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalised with refractory severe ulcerative colitis: A GETAID cohort. Aliment Pharmacol Ther 2021;54(3):312-319.

poussée de maladie inflammatoire intestinale, début du tofacitinib pendant l'hospitalisation, absence de réponse, perte de réponse ou intolérance à au moins un anti-TNF α , le védolizumab ou l'ustékinumab. Le critère de jugement principal a été le recours à la colectomie pendant la période de suivi. La réponse clinique a été définie comme une diminution du score Mayo partiel ≥ 3 points, avec une diminution de 30% et une réduction ≥ 1 point du sous-score de saignement, avec un sous-score de 0 à 1 par rapport à l'inclusion. La rémission clinique a été définie avec un score Mayo partiel < 3 , sans aucun sous-score avec une valeur > 1 .

– Résultats :

- un total de 55 patients a été inclus provenant de 14 centres du GETAID, dont 31 patients (56,4%) de manière rétrospective et 24 patients (43,6%) de manière prospective. Avant de recevoir du tofacitinib, 49 (89,1%) patients avaient reçu de l'infliximab et 19 (34,5%) de la ciclosporine. Les patients avaient été exposés à une médiane de 2,5 lignes de traitement biologique avant le tofacitinib dont 54 (98,2%) patients à au moins un anti-TNF, 38 (69,1%) au védolizumab et 6 (10,9%) à l'ustékinumab. Le tofacitinib a été débuté après une médiane de 3 jours après l'hospitalisation ; 36 (65,5%) patients ont reçu aussi des corticoïdes à l'instauration du tofacitinib.
- après une durée médiane de suivi de 6,5 mois, 15 patients (27,3%) ont subi une colectomie. La survie sans colectomie a été estimée à 85,2% (IC95% [76,3-95,2]), 78,9% (IC95% [68,5-90,9]) et 73,6% (IC95% [61,9-87,3]) à 1, 3 et 6 mois respectivement. Aucun facteur clinique ou biologique associé à la colectomie n'a été identifié.
- A la 6^{ème} semaine, la réponse clinique et les taux de rémission des 55 patients ont été évalués. Ceux qui étaient toujours sous tofacitinib (43 sur 55 patients) étaient tous traités à la posologie de 10 mg deux fois par jour. Parmi ces 55 patients, 33 (60%) avaient atteint une réponse clinique, 25 (45,5%) une rémission clinique et 20 (37,5%) une rémission clinique sans corticoïdes.
- A la 14^{ème} semaine, sur les 31 patients toujours sous tofacitinib, 24 patients (77,4%) recevaient une dose de 10 mg deux fois par jour, et 7 (22,6%) 5 mg deux fois par jour. Sur les 55 patients, 23 (41,8%) avaient une réponse clinique, 19 (34,5%) une rémission clinique et 18 (32,7%) une rémission clinique sans corticoïde.
- Des événements indésirables ont été rapportés chez 6 patients (10,3%) dont 4 effets indésirables graves, entraînant l'arrêt du traitement pour 3 d'entre eux. Deux patients (3,7%) âgés de 60 et 62 ans ont eu un épisode de zona entraînant l'arrêt du traitement de 1 patient. Un autre patient a arrêté le traitement au 3^{ème} jour à cause d'une douleur abdominale inhabituelle, de nausées et vomissements. Le troisième arrêt de traitement était dû à une pneumonie virale récurrente chez un patient avec un historique médical de pathologies pulmonaires chroniques. Dans la cohorte, un patient est décédé, le décès n'étant pas été considéré directement lié au tofacitinib.

- Cette étude observationnelle, non comparative, apporte des informations sur les conditions d'utilisation du tofacitinib et son profil de tolérance. Les données d'efficacité ne peuvent être mises en perspective avec celles des comparateurs cliniquement pertinents. Par ailleurs ces données doivent être interprétées en tenant compte des points suivants : des effectifs faible (N = 55) au regard de la population cible ; une durée de suivi courte ; le caractère partiellement rétrospectif de l'étude ainsi que l'absence de normes standardisées pour le suivi et la prise en charge clinique des patients avec peu d'endoscopies réalisées notamment.

Etude sur l'efficacité du tofacitinib « en vie réelle » pour le traitement d'une RCH modérée à sévère après le traitement d'induction²⁵ :

- Objectif et méthodes : l'objectif de cette étude était de décrire l'efficacité du tofacitinib « en vie réelle » pour le traitement d'une RCH modérée à sévère après le traitement d'induction. Il s'agit d'une étude observationnelle, de cohorte prospective multicentrique dans 14 sites aux États-Unis, non comparative, ayant débuté en février 2019. Une plateforme web a été développée pour collecter les informations relatives aux patients, les résultats rapportés dont ceux par les patients (PRO) quotidiennement. Les questionnaires ont été envoyés électroniquement aux participants, de façon quotidienne pendant 14 jours après l'instauration du traitement par tofacitinib, puis aux jours 28 et 56. Les questionnaires utilisés ont été le SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) et les échelles de symptômes PROMIS (PRO Measurement Identification Systems) pour la dépression, l'anxiété et la satisfaction sociale. Le SCCAI comprend 6 variables : fréquence des selles le jour et la nuit, impériosités, présence de sang dans les selles, bien-être général et les manifestations extra-intestinales de la RCH. Le critère principal de jugement a été la réponse clinique au jour 56, définie par un score SCCAI inférieur à 5. Il n'y a pas eu d'hypothèse formulée sur la taille d'effet attendue.
- Résultats :
 - Un total de 96 patients a été inclus ; parmi eux, 67 % avaient échoué à au moins 2 traitements biologiques ; 61,5 % recevaient des corticoïdes de façon concomitante.
 - Dès le 3^{ème} jour, une baisse du score SCCAI moyen a été observé. Une rémission sans corticoïdes aux jours 14, 28 et 56 a été observée chez 25 %, 30,2 % et 29,2 % des patients, respectivement. Ni les traitements biologiques antérieurs, ni la gravité endoscopique n'ont été des facteurs prédictifs indépendants de réponse ou de rémission dans les modèles multivariés. Des améliorations à l'échelle PROMIS (anxiété, dépression, satisfaction sociale) ont été observées jusqu'au jour 56.
- le tofacitinib a été associé à une amélioration rapide des PRO liés à l'activité de la RCH jusqu'à 56 jours de traitement. Un possible biais de sélection des patients du fait des modalités de recrutement ne peut être exclu. L'absence d'évaluation endoscopique est une autre limite de cette étude. Enfin, l'absence de groupe contrôle ne permet pas de situer le tofacitinib en comparaison aux autres comparateurs cliniquement pertinents, réserve majeure dans une perspective de réévaluation de l'intérêt thérapeutique relatif du tofacitinib dans le traitement de la RCH chez l'adulte.

Méta-analyse²⁶ d'études évaluant l'efficacité du tofacitinib « en vie réelle »

- Objectif et méthodes : il s'agit d'une méta-analyse d'études « en vie réelle » publiées (les essais cliniques contrôlés et randomisés ont été exclus) évaluant l'efficacité du tofacitinib chez les patients ayant une RCH modérée à sévère. La recherche a été faite sur les bases de données EMBASE, MEDLINE ainsi qu'à partir des communications de congrès entre juin 2015 et juin 2020. Le critère de jugement principal a été la rémission clinique aux semaines 8, et de 12 à 16, et au 6^{ème} mois. Les critères de jugement secondaires ont été la réponse clinique, la rémission clinique sans corticoïdes, la cicatrisation muqueuse, la colectomie et la tolérance.
- Résultats : dix-sept études (N = 1 162 patients) ont été prises en compte. La rémission (11 études, N = 755) a été atteinte chez 34,7% des patients à la semaine 8 (IC95% [24,4% ; 45,1%]), 47% aux semaines 12 aux 16 (IC95% [40,3% ; 53,6%]) et 38,3% au mois 6 (IC95% [29,2% ; 47,5%]) au 6^{ème} mois. La rémission sans corticoïdes (5 études, N = 301) a été atteinte

²⁵ Long MD, Afzali A, Fischer M et al. Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis (TOUR): Early Response After Initiation of Tofacitinib Therapy in a Real-world Setting. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29(4):570-578.

²⁶ Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022 5;28(1):32-40.

chez 38,4%, 44,3% 33,6% et 31% des patients à la semaine 8, aux semaines 12 à 16, au 6ème mois, et au 12ème mois respectivement. La cicatrisation muqueuse a été atteinte chez 48,3% et 45,3% des patients à la semaine 8 et aux semaines 12 à 16, respectivement. Les patients naïfs de traitements biologiques (11,6%) ont eu un taux de réponse à la semaine 8 plus élevé. Les taux d'incidence d'événements indésirables graves et de zonas étaient respectivement de 8,9 et 6,9 pour 100 patients-années.

- Les auteurs signalent plusieurs limites pouvant biaiser l'interprétation des données :
 - certaines analyses ont détecté une hétérogénéité statistique considérable entre les études. Les principaux contributeurs à cette hétérogénéité entre les études incluaient des différences en termes de conception, de population étudiée (le plus important concernant l'exposition antérieure à un traitement biologique et la taille de l'échantillon), les mesures des résultats et des seuils variables utilisés pour la rémission et la réponse cliniques, et le moment de la mesure, empêchant une comparaison significative à travers les études. Pour le critère de jugement principal, l'analyse de sensibilité n'explique pas complètement l'hétérogénéité entre les études ;
 - la définition de la rémission et de la réponse ont varié entre les études ;
 - une autre limite possible est le biais de publication. La limitation du nombre des études incluses n'a pas permis de l'évaluer pour plusieurs critères de jugement importants tels que les taux de rémission et de réponse au mois 6 et au mois 12, et les taux de cicatrisation de la muqueuse ;
 - la durée limitée du suivi dans de nombreuses études a rendu difficile l'obtention de données fiables pour les données à long terme.
 - Par ailleurs, ces données ne permettent pas d'évaluer l'intérêt thérapeutique relatif du tofacitinib dans le traitement de la RCH chez l'adulte.

Le laboratoire a présenté également les résultats d'une autre étude observationnelle²⁷ :

- Objectif et méthodes : cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à court et moyen terme et la tolérance du tofacitinib chez des patients atteints de RCH « en vie réelle ». Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, faite en Espagne, incluant des patients avec une RCH et ayant reçu du tofacitinib au moins 8 semaines avant leur inclusion. L'efficacité clinique était évaluée par le score Mayo partiel.
- Résultats :
 - parmi les 408 patients inclus, plus de 90 % d'entre eux avaient reçu préalablement un traitement par anti-TNF et 70% un traitement par védolizumab.
 - l'arrêt du tofacitinib a été rapporté chez 184 patients (45 %) au cours du suivi (18 mois en moyenne). La probabilité de maintenir le tofacitinib a été estimée à 67 % à 6 mois, 58 % à 12 mois et 49 % à 24 mois. La raison principale de l'arrêt du traitement a été la non-réponse.
 - la proportion de patients en rémission a été de 38 % à la semaine 4, 45 % à la semaine 8 et 47 % à la semaine 16. Mais parmi les 171 patients en rémission à la semaine 8, 83 (49%) ont rechuté. Chez deux tiers de ces patients, la dose a été augmentée à 10 mg deux fois par jour et 60% d'entre eux ont atteint à nouveau une rémission.
 - Il y a eu 93 événements indésirables liés au tofacitinib, 29 entraînant l'arrêt du tofacitinib.
 - Les données d'efficacité de cette étude suggèrent que l'efficacité du tofacitinib n'est pas assurée chez une majorité de patients déjà traités mais elles doivent être interprétées en

²⁷ Chaparro M, Acosta D, Rodriguez C et al. Real-World Evidence of Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Short-Term and Long-Term Effectiveness and Safety. Am J Gastroenterol 2023;118(7):1237-1247.

tenant compte du caractère rétrospectif de l'étude, avec notamment un possible biais de sélection à l'inclusion des patients.

- Ces données ne permettent pas d'évaluer l'intérêt thérapeutique relatif du tofacitinib dans le traitement de la RCH chez l'adulte, en l'absence de groupe contrôle.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Depuis son évaluation initiale, XELJANZ (tofacitinib) n'est plus le seul médicament susceptible d'améliorer les commodités d'emploi du fait de son mode d'administration par voie orale ; les deux autres anti-JAK réévalués (RINVOQ (upadacitinib) et JYSELECA (filgotinib)) sont également administrés par voie orale dans le traitement de la RCH.

La prescription des anti-JAK dans la RCH fait l'objet de nombreuses précautions d'emploi (cf. 3.2.2.5) et peut nécessiter le suivi de certains patients pour éviter la survenue d'effets indésirables graves voire des décès. En l'absence d'effets démontrés sur la qualité de vie en traitement d'entretien (sauf pour l'upadacitinib (RINVOQ) jusqu'à 52 semaines versus placebo), et sur les complications tardives de la RCH, les anti-JAK (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) n'améliorent pas le parcours de soins des patients en comparaison aux alternatives médicamenteuses.

3.5 Programme d'études (MICI et profil de tolérance)

→ Etudes dans le traitement de la RCH chez l'adulte :

Pour XELJANZ (tofacitinib) :

Etudes en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude TOFAST NCT04424303	Etude observationnelle prospective multicentrique, sans groupe contrôle, avec un suivi de 2 ans évaluant le bénéfice clinique sous traitement par tofacitinib en conditions réelles d'utilisation.	Juin 2026
Etude ODEN NCT04338204	Étude observationnelle prospective, sans groupe contrôle, visant à évaluer l'efficacité et l'adhésion au traitement par tofacitinib en pratique clinique en Suède.	Aout 2023
Etude VASC-UC	Étude interventionnelle randomisée française, visant à évaluer l'impact des anti-TNF, du védolizumab et du tofacitinib sur la rigidité aortique, l'épaisseur intima-média de la carotide et le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de RCH.	Trimestre 2 2025
Registre CorEVITAS PASS/PGR	Étude observationnelle à long terme dans le cadre du registre CorEVITAS des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) visant à caractériser la sécurité du tofacitinib chez les patients atteints de RCH dans un contexte post-approbation (E-U).	Juin 2027
Registre SWIBREG PASS /PGR	Étude de surveillance active post-autorisation visant à caractériser la sécurité du tofacitinib chez les patients atteints de RCH active modérée à sévère en situation réelle, à l'aide des données du registre suédois des maladies inflammatoires de l'intestin (SWIBREG).	Mars 2027
Registre COREVITAS PASS volontaire A392134	Étude de surveillance active post-autorisation visant à évaluer les habitudes d'utilisation du tofacitinib et à caractériser la sécurité d'emploi du tofacitinib en vie-réelle, à l'aide de données provenant d'un centre administratif de soins de santé des États-Unis.	Mai 2026
Registre UR-CARE PASS volontaire	Étude de surveillance active post-autorisation visant à caractériser la sécurité du tofacitinib en condition réelle à l'aide de données provenant des	Recrutement non débuté

A3921352	United Registries for Clinical Assessment and Research (UR-CARE) dans l'Union européenne (UE).	
Etude RELATION PASS volontaire A3921399	Tolérance et efficacité du tofacitinib en vie réelle en comparaison aux anti-TNF à partir des données du système national des données de santé français (SNDS).	Trimestre 2 2024

Pour JYSELECA (filgotinib) :

Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SELECTION LTE (GS-US-418-3899)	Etude internationale de phase III, multicentrique, sans groupe contrôle, ouverte, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib pour le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère.	Rapport final Q4 2027

Etudes en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GALOCEAN	Etude de phase IV Etude de cohorte prospective, non interventionnelle et multi-pays chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à sévère recevant du filgotinib.	Rapport Q2 2027
GLPG0634-CL-413 (GS-EU-418-5980)	Etude non interventionnelle post-autorisation dont l'objectif est d'évaluer la tolérance en vraie vie du filgotinib chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.	Rapports intermédiaires : tous les 2 ans Rapport final : Q1 2031
GLPG0634-CL-417 (GS-EU-418-5981)	Etude non-interventionnelle, longitudinale, post-autorisation, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation du risque mises en place dans le cadre du PGR de JYSELECA en Europe.	Rapport intermédiaire : année 2 Rapport final : année 4

- Registre en lien avec la maladie en France – prévu : ICARE 2 (Ibd Cancer and seRious infection in France) – GETAID : cohorte prospective étudiant l'efficacité et la sécurité des immunomodulateurs (incluant les inhibiteurs de JAK) et des anti-TNF utilisés seuls ou en combinaison, chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales. L'objectif est d'évaluer le risque de survenue de cancer, d'infection sévère et d'événements thromboemboliques veineux et artériels. Cette étude, mise en place au 1er trimestre 2023, est dirigée par le GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif).
- Divers registres en lien avec la maladie en Europe – en cours de discussion dans les pays concernés. Leur objectif est d'évaluer la tolérance de JYSELECA dans une grande cohorte de patients en Europe (UR-CARE), aux Pays-Bas (ICC/IBDREAM), en Espagne (ENEIDA), au Royaume-Uni (IBDR) et en Suisse (SWIBREG).

Pour RINVOQ (upadacitinib) :

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date de fin d'étude estimée
NCT03006068	Étude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme de l'upadacitinib chez les patients atteints de RCH qui n'ont pas répondu à la fin de la période d'induction dans l'étude M14-234 sous-étude 1, qui ont eu une perte de réponse pendant la période d'entretien de l'étude M14-234 Sous-étude 3, ou qui ont complété l'étude M14-234 Sous-étude 3.	Trimestre 2, 2024

→ Etudes dans d'autres indications

Pour XELJANZ (tofacitinib) :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude de phase II NCT04925973 (adulte)	Etude monobras et ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance du tofacitinib chez des adultes hospitalisés pour une colite aiguë grave .	juin 2023
Étude de phase III NCT04624230 (enfant)	Etude ouverte d'induction et d'entretien évaluant le tofacitinib chez des enfants de 2 à 17 ans atteints de RCH modérée à sévère .	déc-2026

Pour JYSELECA (filgotinib) :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Polyarthrite rhumatoïde ; Rhumatisme psoriasique ; Spondylarthrite ankylosante ; Spondylarthrite axiale non radiographique (adulte)		
MANTA-RAY	Étude de phase 2 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'effet du filgotinib sur les paramètres du sperme chez les hommes adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondylarthrite axiale non radiographique.	Rapport final Q2 2025
Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI, adulte)		
MANTA	Étude de phase 2 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'effet du filgotinib sur les paramètres du sperme chez les hommes adultes atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin modérées à sévères.	Rapport final Q2 2025

Pour RINVOQ (upadacitinib)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date de fin d'étude estimée
Maladie de Crohn (adulte)		
NCT02782663	Étude de phase 2 évaluant l'efficacité, l'innocuité et la tolérance à long terme de l'administration répétée d'upadacitinib chez des patients atteints de la maladie de Crohn.	Trimestre 3, 2025
NCT03345823 (U-ENDURE)	Etude de phase 3 comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant complété les études d'induction (maintenance)	Trimestre 3, 2027

4. Discussion

Les nouvelles données cliniques d'efficacité disponibles tendent à confirmer les résultats déjà évalués par la Commission : le filgotinib (JYSELECA), le tofacitinib (XELJANZ) et l'upadacitinib (RINVOQ) sont plus efficaces qu'un placebo pour induire une rémission puis la maintenir chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients en échec au traitement conventionnel et à au moins un traitement biologique, le plus souvent un anti-TNF.

En l'absence de comparaisons directes (ou indirectes solides) avec les anti-TNF et le védolizumab (ENTYVIO) en 2^{ème} ligne, et l'ustékinumab (STELARA) en 3^{ème} ligne, ces médicaments n'ont pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire par rapport à ces traitements. On ne dispose pas de données établissant leur bénéfice sur les complications de la maladie (colectomie notamment) et leur impact sur la qualité de vie des patients reste à établir (l'upadacitinib a établi un effet sur la qualité de vie en traitement d'entretien versus placebo jusqu'à 52 semaines), en particulier en traitement au long cours d'entretien.

Concernant le profil de tolérance des inhibiteurs de janus kinases (anti JAK), de nouvelles données sont disponibles suite en particulier aux résultats d'une étude randomisée, ouverte, de phase IIIb/IV (engagement post-AMM) A3921133 (ORAL SURVEILLANCE) comparant le tofacitinib (5 ou 10 mg x2/j) à un anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant certains facteurs de risque. En février 2022, l'Agence européenne des médicaments avait débuté une réévaluation des inhibiteurs de Janus kinases (JAKi ; anti JAK) utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (dont la rectocolite hémorragique) suite aux données préliminaires de cette étude clinique. Un risque cardiovasculaire accru, mais aussi de cancers et de décès avait alors été mis en évidence avec le tofacitinib (XELJANZ) en comparaison à un traitement par anti-TNF. Après examen de l'ensemble des données disponibles, les conclusions de la réévaluation européenne (mars 2023) ont confirmé que le tofacitinib (XELJANZ) augmente les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de cancers, notamment de cancers cutanés, de thromboembolie veineuse, d'infections graves et de décès. A noter aussi que ces événements indésirables graves concordent avec les données déjà disponibles d'autres études cliniques avec le tofacitinib, notamment le risque d'embolie pulmonaire. Ce risque semble être plus élevé à la posologie de 10 mg x2/j qu'à celle de 5 mg x2/j.

Le PRAC a aussi estimé que ces risques graves s'appliquaient à l'ensemble des inhibiteurs de janus kinases indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques : CIBINQO (abrocitinib), JYSELECA (filgotinib), OLUMIANT (baricitinib), RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib).

Suite à cette réévaluation européenne, l'EMA a conclu que, pour réduire le risque d'effets indésirables graves, ces médicaments ne doivent plus être utilisés, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée, chez les patients les plus à risque de ces événements : les sujets âgés de 65 ans et plus ; les fumeurs ou qui ont fumé longtemps et les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.

Compte tenu des données d'efficacité versus placebo, de l'absence de comparaisons directes d'efficacité entre les inhibiteurs de janus kinases ou avec leurs comparateurs cliniquement pertinents, et des données actualisées de tolérance pour la classe des inhibiteurs de janus kinases, 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 la rectocolite hémorragique chez l'adulte en comparaison aux alternatives médicamenteuses.

Au total, si le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de janus kinases reste favorable, leur place dans la stratégie thérapeutique est impactée par ces données et les décisions prises par l'EMA. Bien que le rapport efficacité/effets indésirables de l'upadacitinib semble être le plus favorable dans le traitement de la RCH (ce que suggèrent les résultats de comparaisons indirectes), le manque de recul et les résultats possiblement biaisés des comparaisons indirectes

disponibles ne permettent pas d'établir une hiérarchie définitive entre les trois médicaments de cette classe dans le traitement de la RCH.

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 :

La Commission préconise d'utiliser les anti-JAK en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF α et le védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de donnée clinique robuste établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence des anti-JAK en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2ème et de 3ème ligne, et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables des anti-JAK est mal établi au regard des alternatives disponibles. Le choix du traitement doit tenir compte des manifestations de la maladie, des caractéristiques des différents traitements et des préférences du patient.

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 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). La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance). La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

Choix parmi les anti-JAK : la Commission rappelle qu'il n'existe pas de donnée robuste pour hiérarchiser entre eux les anti-JAK dans le traitement de la RCH. Le choix entre l'upadacitinib, le tofacitinib ou le filgotinib, en concertation avec le patient, peut prendre en compte la qualité de la démonstration en comparaison au placebo : SMR important pour l'upadacitinib (RINVOQ) et le tofacitinib (XELJANZ), modéré pour le filgotinib (JYSELECA), et avec un effet établi sur la qualité de vie pour l'upadacitinib (RINVOQ) jusqu'à 52 semaines versus placebo.

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

L'upadacitinib (RINVOQ), le tofacitinib (XELJANZ) et le filgotinib (JYSELECA) n'ont pas de place dans les autres situations de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle et de leur place dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab, le comparateur cliniquement pertinent des anti-JAK en 3^{ème} ligne est l'ustékinumab (STELARA).

5.3 Service Médical Rendu

- Gravité de la maladie : la RCH est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.
- Il s'agit de médicaments à visée symptomatique de la RCH.
- Compte tenu de l'absence de nouvelles données d'efficacité disponibles et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thromboembolie veineuse, d'infections graves et de décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation par le PRAC des anti-JAK, le rapport efficacité/effets indésirables reste important pour l'upadacitinib (RINVOQ) et le tofacitinib (XELJANZ) et reste modéré pour le filgotinib (JYSELECA) chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. Dans les autres situations couvertes par l'AMM, le rapport efficacité/effets indésirables est non établi.
- La place des inhibiteurs de janus kinases (anti-JAK) évolue : il s'agit de traitements de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après échec d'un traitement conventionnel, d'au moins un anti-TNF et du védolizumab (ENTYVIO), et lorsque l'ustékinumab (STELARA) est moins approprié.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. La RCH est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie ;
- du besoin médical partiellement couvert y compris en 3^{ème} ligne du traitement de la RCH ;
- d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbidité du fait :
 - d'une taille d'effet en comparaison au placebo cliniquement pertinente en induction et entretien et de résultats montrant un bénéfice de l'upadacitinib (RINVOQ) sur la qualité de vie jusqu'à 52 semaines uniquement versus placebo ;
 - de l'absence de comparaison robuste aux autres traitements disponibles de 2^{ème} et de 3^{ème} ligne ;

- 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 ;

XELJANZ (tofacitinib), JYSELECA (filgotinib) et RINVOQ (upadacitinib) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la RCH chez l'adulte.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu est :

- **important pour RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib) dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées,**
- **modéré pour JYSELECA (filgotinib) dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées,**
- **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 ces trois médicaments sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées.

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 de l'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

Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques d'efficacité ne modifiant pas l'appréciation de l'efficacité en comparaison au placebo ;

- de l'absence de données d'efficacité solides comparant les anti-JAK entre eux ou avec les alternatives médicamenteuses (anti-TNF et védolizumab de 2^{ème} ligne et ustékinumab en 3^{ème} ligne) ;
- de l'absence d'effets établis sur la qualité de vie au long cours (en dehors de l'upadacitinib jusqu'à 52 semaines versus placebo), sur les complications et le recours à la colectomie ;
- et du profil de tolérance actualisé de la classe des anti-JAK, avec notamment un risque accru de tumeurs, d'événements thromboemboliques veineux ou artériels et d'infections graves, voire de décès, en comparaison aux anti-TNF, et de l'absence de données cliniques permettant d'écarter ces risques en comparaison aux alternatives médicamenteuses ;

la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib), JYSELECA (filgotinib) et RINVOQ (upadacitinib) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de la RCH chez l'adulte.

5.5 Population cible

Selon le dernier avis de la Commission, la population dans le périmètre d'indication remboursable était celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 5 000 adultes. Compte tenu des restrictions d'utilisation pour certains patients, la population cible est moindre, mais ne peut être estimée en l'absence de données permettant de la quantifier.

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 (RCH), la posologie et la durée de traitement pour JYSELECA (filgotinib). Ils ne sont toujours pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication (RCH), la posologie et la durée de traitement pour les spécialités RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib). La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

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

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception pour les inhibiteurs de Janus kinase dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez l'adulte.

→ 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.